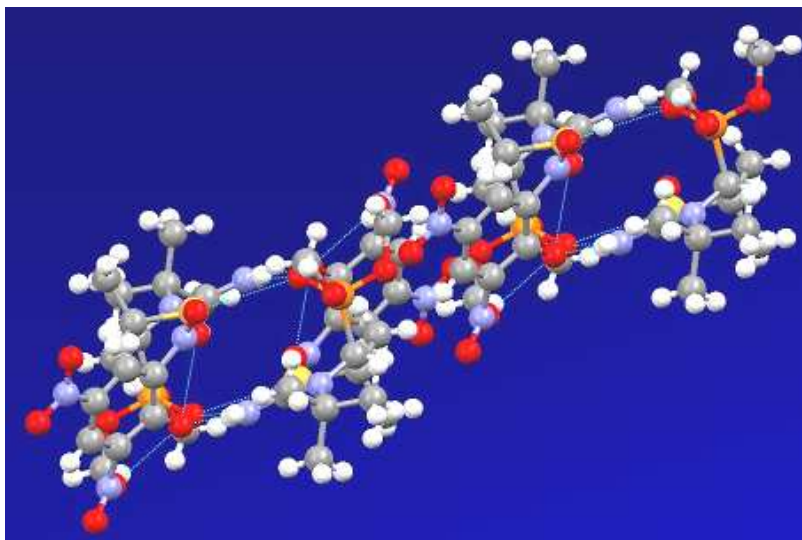


VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

**М. Б. Газизов, Р. А. Хайруллин,
А. И. Алехина, А. А. Башкирцев**

**ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ
АМИНОФОСФОРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**



**Федеральное агентство по образованию
Государственное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Казанский государственный технологический
университет»**

**М. Б. Газизов, Р. А. Хайруллин,
А. И. Алехина, А. А. Башкирцев**

**ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ
АМИНОФОСФОРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

Монография

Казань
КГТУ
2011

Газизов М.Б.

Функционализированные органические аминфосфорильные соединения: монография / М. Б. Газизов, Р. А. Хайруллин, А. И. Алехина, А. А. Башкирцев; Федеральное агентство по образованию, Казан. гос. технолог. ун-т. - Казань, КГТУ, 2011. - 233с.

Описываются методы синтеза функционализированных органических аминфосфорильных соединений, обладающих разнообразными прикладными свойствами, в частности, биологической активностью.

Предназначена для студентов всех технологических специальностей, аспирантов, преподавателей и научных работников.

Подготовлена на кафедре органической химии.

Авторы выражают искреннюю признательность и благодарность старшему лаборанту кафедры органической химии А.А. Миннихановой, зав.лабораторией кафедры органической химии К.С. Газизовой и студентке Г. Р. Шайхразиевой (гр. 4192-41) за помощь в подготовке рукописи к печати.

Печатается по решению редакционно-издательского совета Казанского государственного технологического университета.

Рецензенты: д-ра хим.наук, профессора
В.И.Галкин, Л. Е. Никитина

ISBN 978-5-7882-1043-8

©М. Б. Газизов, Р. А. Хайруллин,
А. И. Алехина, А. А. Башкирцев,
2011

©Казанский государственный
технологический университет,
2011

Сокращения и условные обозначения

4-ABSA – **4-acetamidobenzenesulfanylazide** – 4-ацетамидобензолсульфанилазид

Ac – **Acyl** – ацил

AlB – **AlLibis(binaphthoxide)** – **AlLiбис(бинафтоксид)**

Alk – **alkyl** – алкил

All – **allyl** – аллил

Am – **amyl** – амил

Ar – **aryl** – арил

Ar_F – **perfluoroaryl** – перфтороарил

Bn – **benzyl** – бензил

Bnh – **benzhydryl** – бензгидрил

Boc – **tert-butoxycarbonyl** – *трет*-бутоксикарбонил

BTCEAD – **bis(2,2,2-trichloroethylazodicarboxylate)** – бис(2,2,2-трихлорэтилазодикарбоксилат)

i-Bu – **iso-butyl** – изобутил

n-Bu – **n-butyl** – н-бутил

s-Bu – **sec. butyl** – *втор.*-бутил

t-Bu – **tert. butyl** – *трет.*-бутил

Cbz – **carbobenzyloxy** – карбобензилокси или **benzyloxycarbonyl** – бензилоксикарбонил

CB – **catecholborane** – 1,3,2-benzodioxaborole - катехинборан

DABCO – **1.4-diazabicyclo[2.2.2]octane** – 1.4-диазабицикло[2.2.2]октан

DBU – **1.8-diazabicyclo[5.4]undecene-7** – 1.8-диазабицикло[5.4]-ундецен-7

DCC – **1,3-dicyclohexylcarbodiimide** – 1,3-дициклокарбодиимид

DMAP – **4-(dimethylamino)pyridine** – 4-(диметиламино)пиридин

DIBAL-H – **diisobutylaluminium hydride** – диизобутилалюминийгидрид

DME – **dimethoxyethane** – диметоксиэтан

DMF – **N,N-dimethylformamide** – N,N-диметилформамид

DMSO – **dimethylsulfoxide** – диметилсульфоксид

DMTr – **4,4'-dimethoxytrityl** – 4,4'-диметокситритил

DMTrCl – 4,4'-dimethoxytrityl chloride – 4,4'- диметокситритил-хлорид

Fmoc – fluoren-9-ylmethoxycarbonyl – флуорен-9-илметокси-карбинол

HDP – hexadecyloxypropyl – гексадецилоксипропил

Hex – hexyl – гексил

c-Hex – cyclohexyl – циклогексил

HMPA – Hexamethylphosphoramide – гексаметилфосфорамид

KHMDS – potassium hexamethyldisilazide – гексаметилдисила-зид калия

LiDA – lithium diisopropylamide – диизопропиламид лития

LiHMDS – lithium bis(trimethylsilyl)amide – бис(триметилси-лил)амид лития

Mes – mesityl (2,4,6-trimethylphenyl) – мезитил (2,4,6-триметил-фенил)

NaHMDS – sodium hexamethyldisilazide – гексаметилдисилазид натрия

NMN – N-methylmaleinimide – N-метилмалеинимид

Oct – octyl - октил

OTIPS – triisopropylsilyloxy – триизопропилсилилокси

OTMS – trimethylsilyloxy – триметилсилилокси

Phth – phthalyl – фталил

PG – protecting group – защитная группа

PMB – p-methoxybenzyl – п-метоксибензил

Prot – protecting group – защитная группа

i-Pr – isopropyl – изопропил

n-Pr – n-propyl – н-пропил

Py – pyridine – пиридин

3-Py – 3-pyridyl – 3-пиридил

RaNi – Raney-Ni – Ni-Ренея

R_F – perfluoroalkyl – перфторалкил

Salen – 1,2-bis(salicylideneaminato)ethane(2-) – 1,2-бис(салици-лиденаминатоэтан(2-))

TBDMSOTf – tert-butyltrimethylsilyl triflate – *т*рем-бутилдиме-тилсилилтрифлат

TBDMSO – *tert*-butyldimethylsilyloxy – *трет*-бутилдиметил-силилокси

TBDMS – *tert*-butyldimethylsilyl – *трет*-бутилдиметилсилил

Tf – triflate – трифторметилсульфонил, трифлат

TFA – trifluoroacetic acid – трифторуксусная кислота

THF – tetrahydrofurane – тетрагидрофуран (ТГФ)

Tol – Toly – толил

Troc – 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl – 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил

Ts – *p*-toluenesulfonyl(tosyl) – *п*-толуолсульфонил (тозил)

***p*-TSA** – *p*-toluenesulfonic acid – *п*-толуолсульфоновая кислота (*n*-TCK)

TsCl – *p*-toluenesulfonyl chloride – *п*-толуолсульфонил хлорид

Xs-sultam – (2S)-bornane-[10.2]-sultum – (2S)-борнан-[10.2]-султам

Введение

Среди функционализированных органических производных кислот P(IV) разнообразием структуры, доступностью и широким спектром полезных прикладных свойств выделяются аминфосфорильные соединения (АФС). Структурное разнообразие их определяется большими возможностями изменения природы заместителей у P(IV) и N(III), различным взаимным расположением фосфорильной и аминной групп, а также положением дополнительной характеристической группы, например, гидроксила, по отношению как к фосфорильной, так и к аминной группам. Хотя известны органические соединения с различным взаимным расположением фосфорильной и аминной групп (α -, β -, γ -, δ - или 1-, 2-, 3-, 4), особенно бурное развитие получила химия 1-аминоалкилфосфорильных соединений. Такое положение связано с обнаружением широкого спектра практически полезных свойств, которыми они обладают. Они проявляют разнообразную биологическую активность [1-9], выступают в качестве моно-, би- и полидентантных лигандов в комплексных соединениях [1, 7, 10-12], обладают экстракционными свойствами (ионов металлов) [11, 13-15], являются переносчиками неорганических ионов [11, 13, 16-21] и некоторых органических соединений (1-гидрокси- и 1-аминокарбоновых кислот) через липофильные мембраны [22-26] и т.д.

В последнее время хороший темп роста набирает химия 2-, 3-, 4-аминоалкилфосфорильных соединений, а также химия функционализированных АФС, содержащих одну или две дополнительные характеристические группы – гидроксильную, вторую фосфорильную или аминную, карбоксильную, сложноэфирную, карбонильную или атомы галогена.

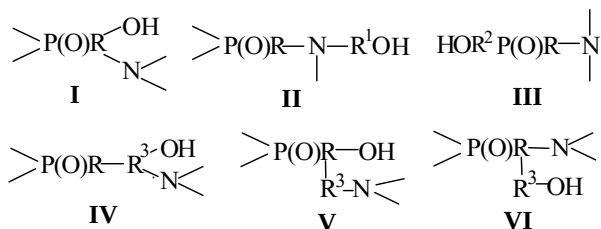
По химии органических АФС имеется прекрасная монография [1], в которой, к сожалению, их функционализированные производные описаны недостаточно полно. После выхода монографии прошло уже более 10 лет. За это время были достигнуты большие успехи в области их синтеза, в частности

ассиметрического синтеза. Поэтому основной целью данной монографии является обобщение синтетического материала химии функционализированных АФС.

Из известных в литературе работ, посвященных функционализированным АФС, значительное число относится к веществам, содержащим гидроксильную группу в качестве дополнительной характеристической группы. Поэтому первая часть монографии посвящена подробному описанию методов синтеза гидроксизамещенных аминоксилфосфорильных соединений. Способы получения веществ с другими дополнительными характеристическими группами, например, со второй фосфорильной или аминной группой, карбонильной, карбоксильной, сложноэфирной группой, атомом галогена изложены кратко во второй части: приведены схемы реакций, условия проведения каждой из стадий и ссылки на первоисточники. Во второй части описана также биологическая активность функционализированных АФС. Библиография монографии охватывает, в основном, литературу за последние 12 лет (1998-2010 гг.), хотя авторы иногда обращаются и к более ранним работам. В третьей части монографии описаны результаты собственных исследований в области функционализированных АФС.

1. Синтез АФС, содержащих гидроксил в качестве дополнительной характеристической группы

Условно имеющийся в литературе набор соединений можно разделить на шесть типов.



Во всех типах веществ (I-VI) P(IV) непосредственно связан с родоначальной структурой (PC) R. В соединениях (I) амино- и гидроксильная группы также напрямую связаны с PC. Они составляют основную массу аминогидроксиалкилфосфорильных соединений (АГАФС). В веществах (II) N(III) связан с PC, а гидроксил находится в боковой цепи R¹ у атома азота. Вещества (III) отличаются от соединений (II) тем, что гидроксил находится в боковой цепи R² у атома P(IV). В соединениях (IV) гидроксил и N(III) расположены в боковой цепи R³. В V и VI типах веществ гидроксил связан с PC, а аминогруппа находится в боковой цепи R³, и наоборот.

Рассмотрение методов получения АГАФС будем проводить по вышеприведенному порядку типов веществ, а в пределах типа – по удалению аминогруппы от P(IV) в родоначальной структуре.

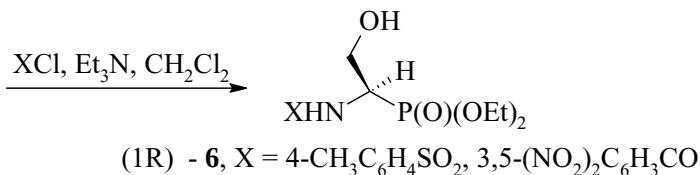
1.1 Синтез соединений, в которых амино- и гидроксильная группы непосредственно связаны с родоначальной структурой (R) (I тип)

1-Амино-2-гидроксиэтанфосфоновая кислота (1) – фосфоновый аналог серина, первоначально была синтезирована из

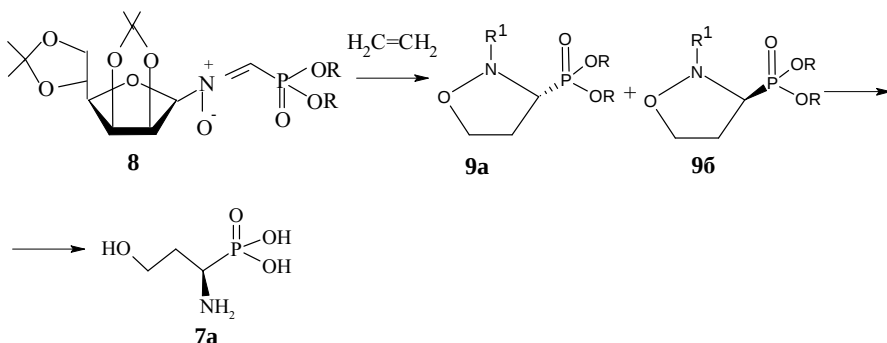
$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2\text{---CHP(OEt)}_2 \\
 | \\
 \text{NH} \\
 \mathbf{2}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{MeOH, H}^+} \text{MeOCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)P(O)(OEt)}_2 \xrightarrow[2. \text{H}_2\text{O}]{1. \text{ISiMe}_3} \text{MeOCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)P(O)(OH)}_2 \xrightarrow{40\% \text{ v.p-p HBr}} \text{HOCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)P(O)(OH)}_2$$

$\mathbf{1}$

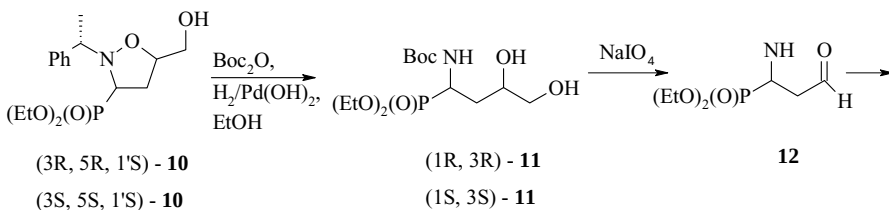
(1R, 1R) - 5

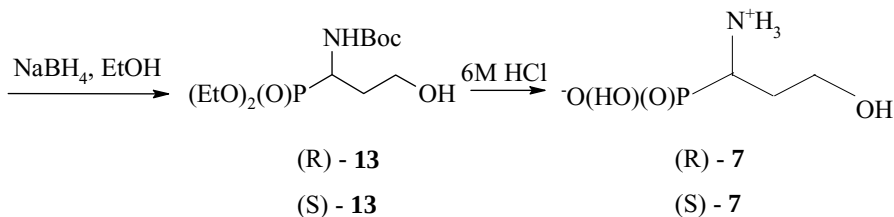


Фосфоновый аналог гомосерина в оптически чистом виде (**7a**) был получен из нитрона сложного строения (**8**) [32]. Последний с этиленом давал диастереомерные продукты циклоприсоединения (**9a**) и (**9б**) в соотношении 3:1. После разделения их на силикагеле главный изомер (**9a**) был превращён в оптически чистую кислоту (**7a**).

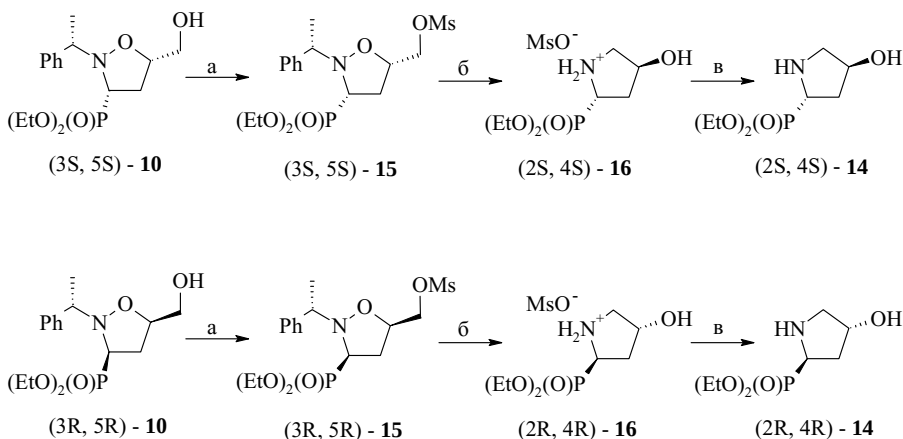


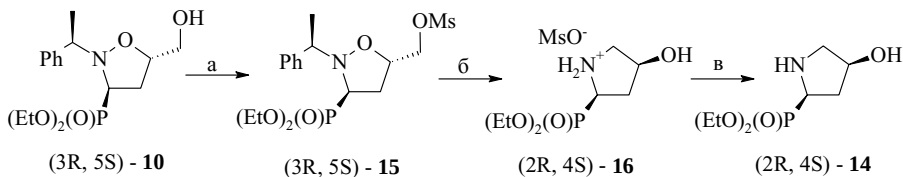
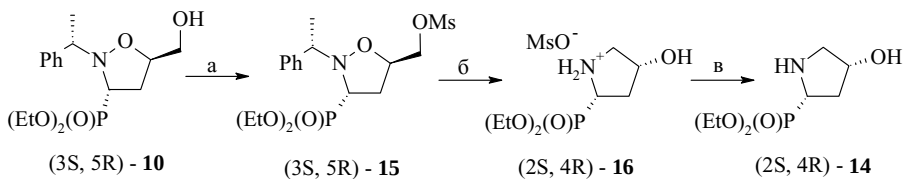
Оба энантиомера кислоты в виде внутренней соли (R)- и (S)-(**7**) были получены из диастереомерных изооксазолидинов (**10**) [33]. Последние сначала восстанавливали до фосфорилированного аминодиола (**11**), которые расщепляли иодатом натрия. Промежуточный альдегид (**12**) восстанавливали в спирт (**13**), гидролиз которого приводил к искомой кислоте (**7**).





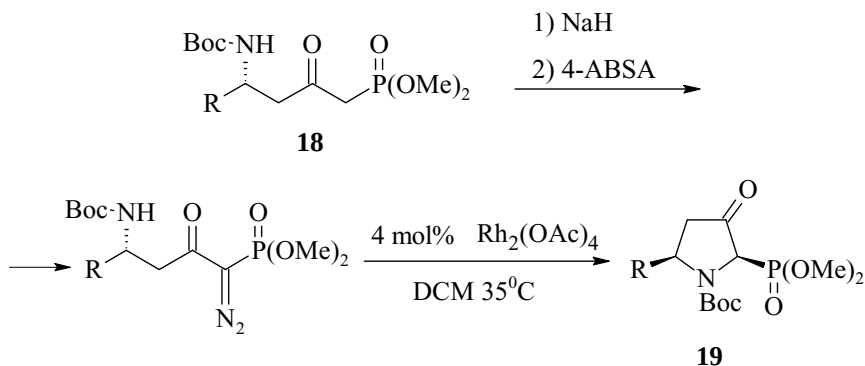
Работа по синтезу четырех диастереомерных 4-гидрокси-замещенных фосфорных аналогов пролина (14) была выполнена польскими химиками [34]. 1,3-Диполярным присоединением (S)- и (R)-N-(1-фенилэтил)-С-фосфорилированных нитронов и аллилового спирта были получены восемь диастереомерных изооксазолидинов (10), четыре из которых были превращены в искомые соединения (14) по схемам [реагенты и условия: (а) MsCl , Et_3N , 0°C , 2 ч.; (б) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$, EtOH , 7 дн; (в) K_2CO_3 , CHCl_3 , 25°C , 3 часа]:



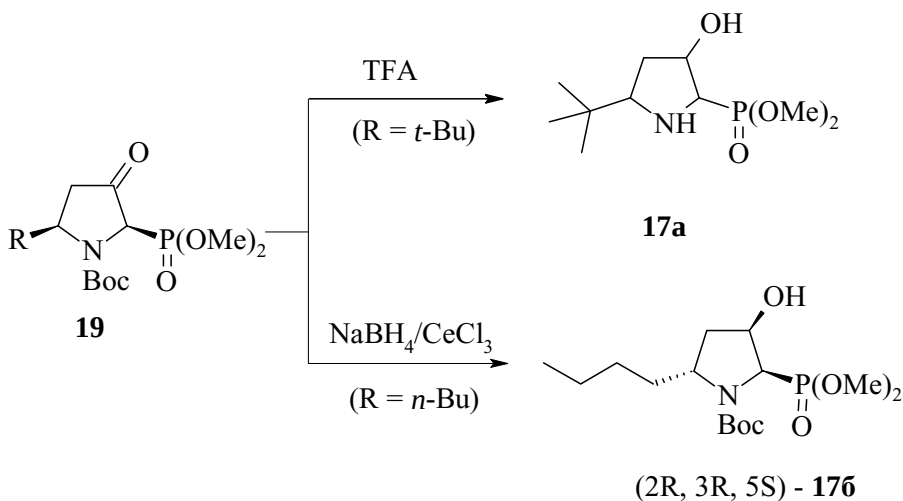


Сначала изооксазолидины (10) превращали в MsO-производные (15), которые далее восстанавливали в соединения (16) и обработкой последних слабым неорганическим основанием выделяли продукты (14).

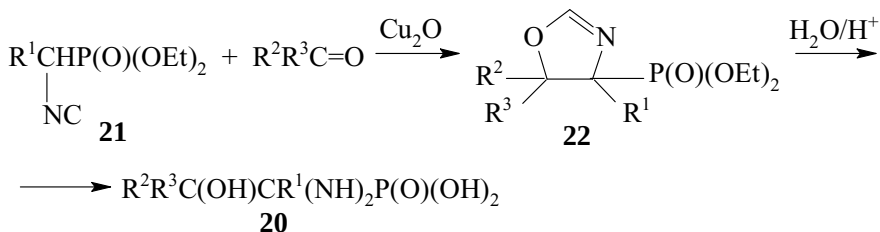
4-*n*-Бутил- и 4-*трет.*бутил-3-гидроксизамещенные аналоги пролина (17а-б) были синтезированы восстановлением 3-оксопирролидинфосфонатов-2 (19), которые, в свою очередь, были получены из ациклических аминокетофосфонатов (18). Последние обработкой 4-ацетамидобензолсульфанилизидом (ABSA) сначала были превращены в диазосоединения, а потом была осуществлена их циклизация [35].



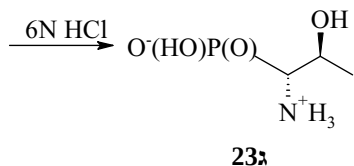
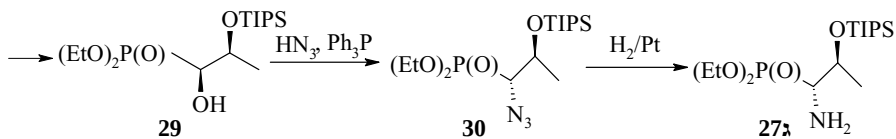
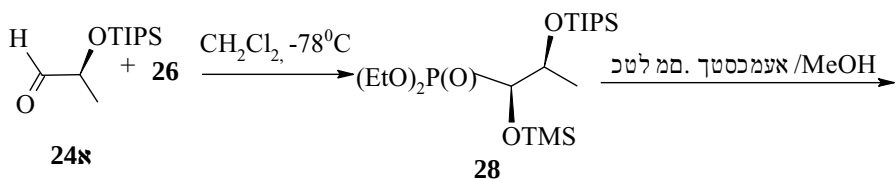
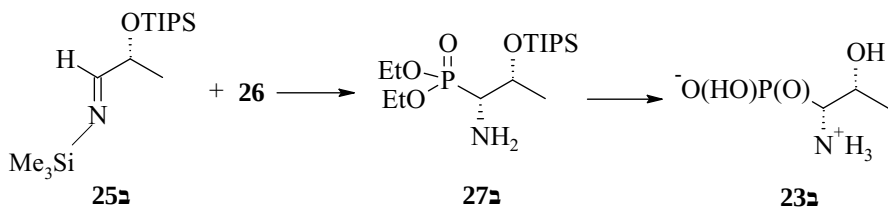
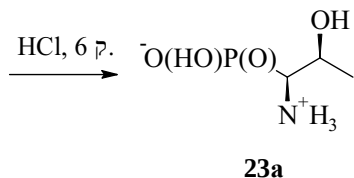
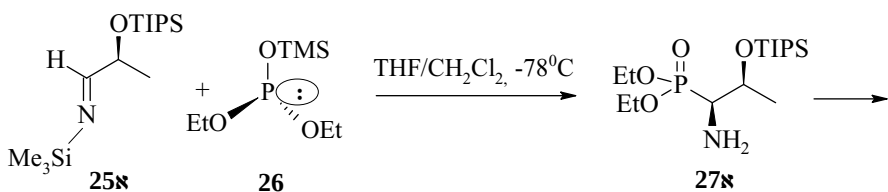
19, R = Ph (а); R = CH₂=CH (б); R = Me (в); R = *n*-Bu (г); R = *t*-Bu (д)

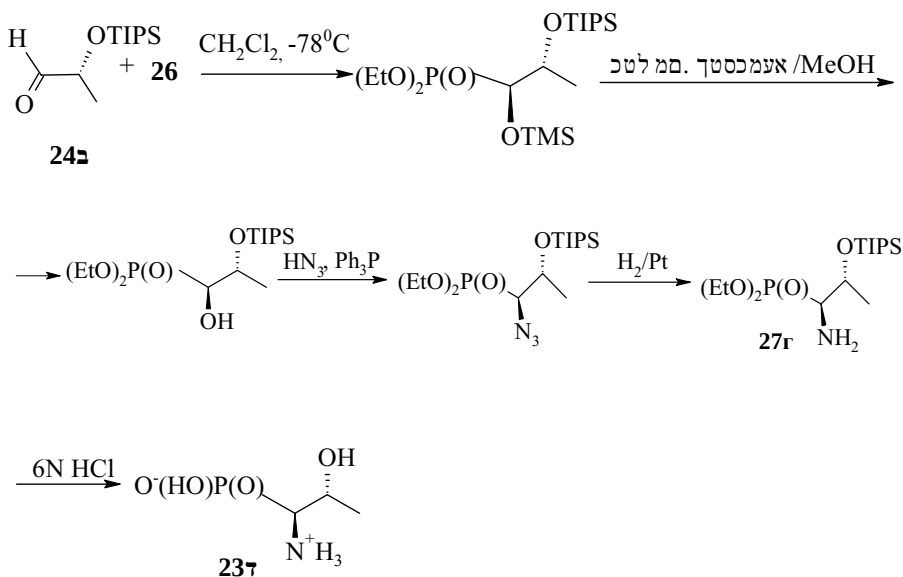


Для синтеза замещённых 1-амино-2-гидроксиалкилфосфоновых кислот (20) была использована каталитическая реакция 1-изоцианоалкилфосфонатов (21) с карбонильными соединениями. Сначала образуется неопределённый гетероцикл (22), кислотный гидролиз которого приводит к искомым соединениям (20) [36].



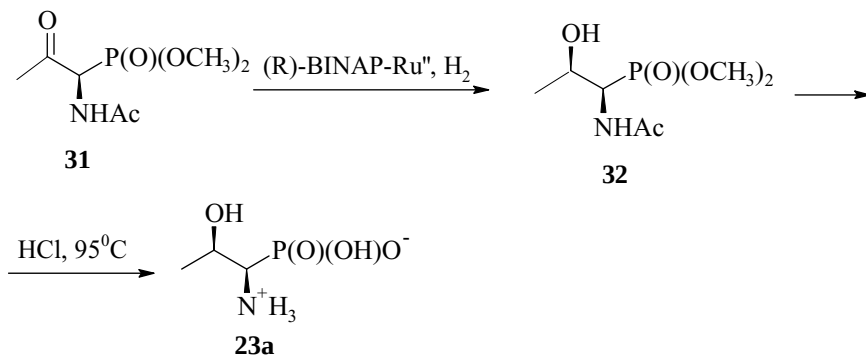
Были синтезированы все четыре диастереоизомерные фосфорные аналоги треонина в виде внутренней соли (23а-г). Использовалась реакция О-защитенных молочного альдегида (24) или его имина (25) с диэтил(триметилсилил)фосфитом (26). При снятии защитной группы у продуктов реакции (27а-г) образовывались диастереоизомерные соли (23а-г) [37].





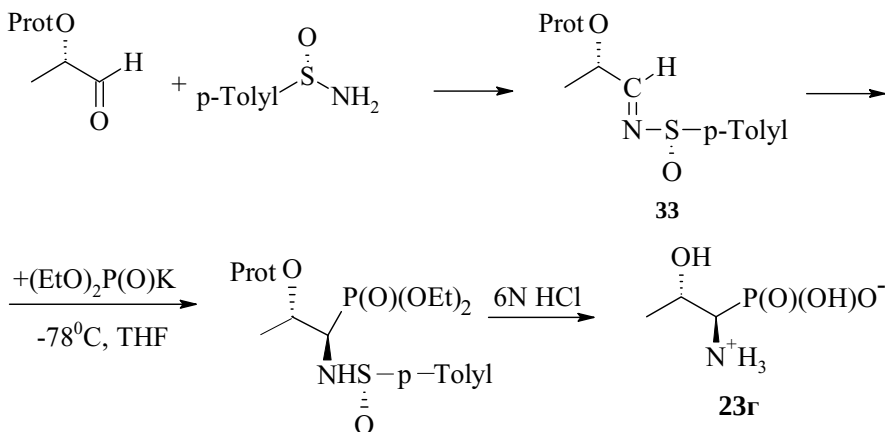
В случае самого альдегида (24а-б) продукт присоединения (28) через гидроксид- (29), азидо- (30), аминопроизводные (27в-г) превращали в соли (23в-г).

Диастереоизомер (23а) был синтезирован также восстановлением аминокетофосфоната (31) с последующим гидролизом и снятием защитной группы у продукта восстановления (32) [38].

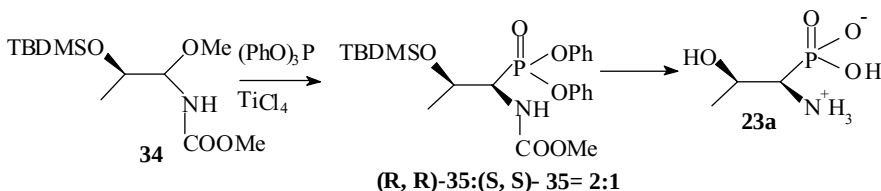


Следует отметить то, что уникальное хиральное окружение катализатора (R) – BINAP-Ru^{II} позволяет осуществить стереоселективный гидридный перенос при восстановлении кетофосфоната (31) и синтезировать фосфотреонин с 1R,2R-конфигурацией (23a).

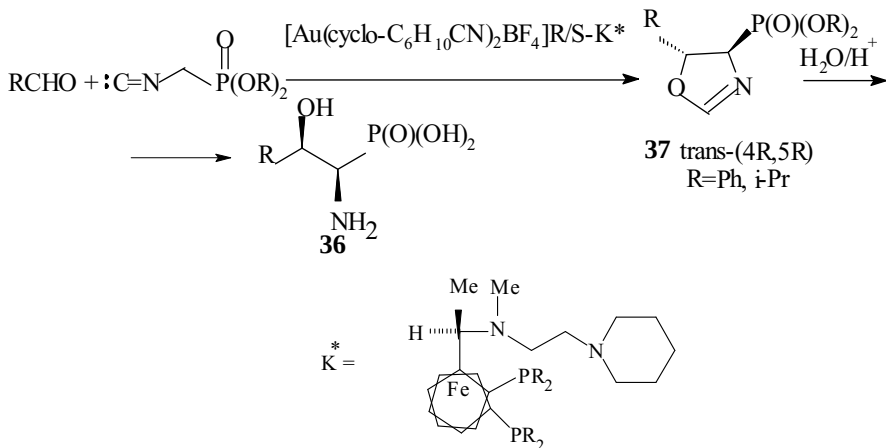
Диастереоизомер (23г) был получен и другими авторами [39] через имин (33) по следующей схеме:



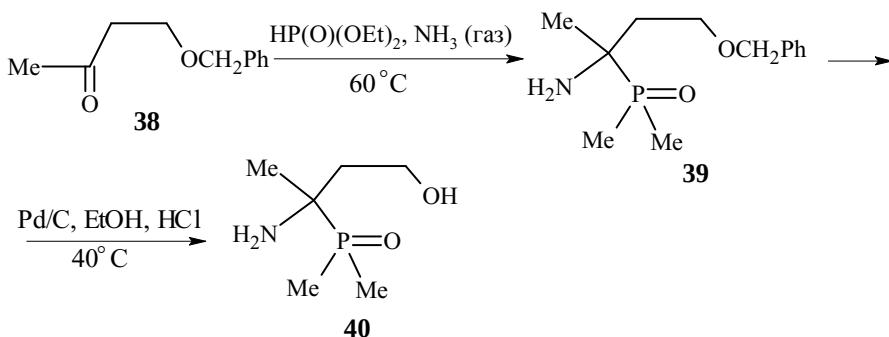
Образование P–C связи в известной реакции O, N-ацеталей с полными фосфитами было использовано в асимметрическом синтезе гидроксиаминофосфонатов, в частности, при получении диастереомера фосфотреонина (23a). Так, O, N-ацеталь (34), содержащий дополнительную хиральную группу, в присутствии TiCl₄ реагировал с трифенилфосфитом. Соотношение стереоизомеров образующегося N-ацетилированного 1-аминофосфоната (35) составляло 2:1. Основной диастереомер, выделенный кристаллизацией, был превращён в оптически активный фосфоновый аналог треонина (23a) [40].



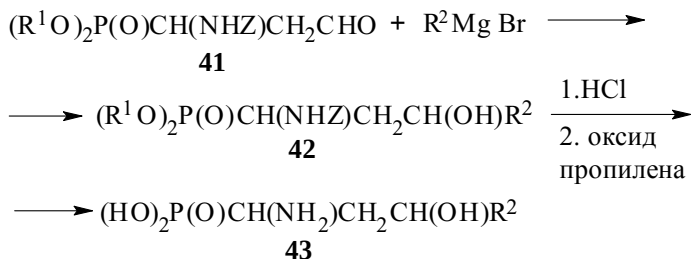
Энантиочистые 1-фосфоновые аналоги 2-алкил(арил)-серинов (36) были синтезированы асимметрической реакцией между изоцианометилфосфонатами и альдегидами в присутствии каталитических количеств хиральных ферроценилфосфиновых комплексов золота (I) [41-43]. В качестве промежуточного соединения образуются фосфорилированные оксазолины (37).



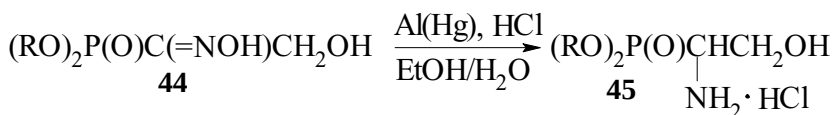
Однореакторное исполнение реакции Кабачника-Фильдса между диэтилфосфитом, 4-бензилоксибутанол-2 (38) и аммиаком приводит к 1-аминофосфонату (39). Последний при каталитическом восстановлении превращается в 1-амино-3-гидрокси-1-метилпропилфосфонат (40) [44].



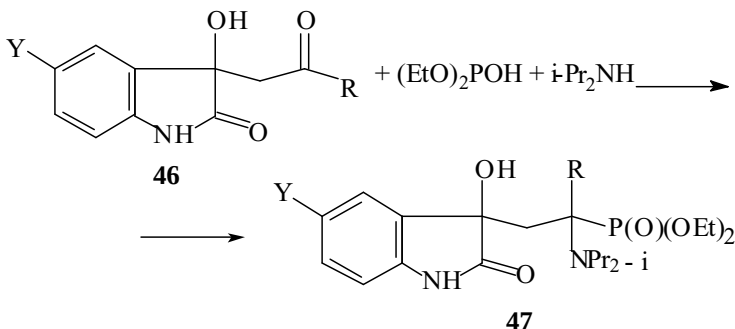
N-защищенный аминоксифосфонат, содержащий альдегидную группу (41), вводился в Mg-органический синтез. После гидролиза и снятия защитной группы промежуточный спирт (42) был переведён в 1-амино-3-гидроксиалкилфосфовую кислоту (43) [45].



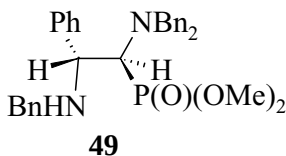
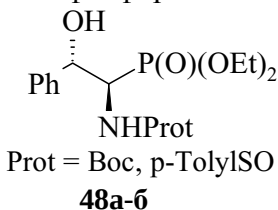
Восстановлением оксима гидроксикетофосфоната (44) амальгамой алюминия в кислой среде получена соль 1-амино-2-гидроксиэтилфосфоната (45), которая оказалась устойчивой лишь в этой форме [46].



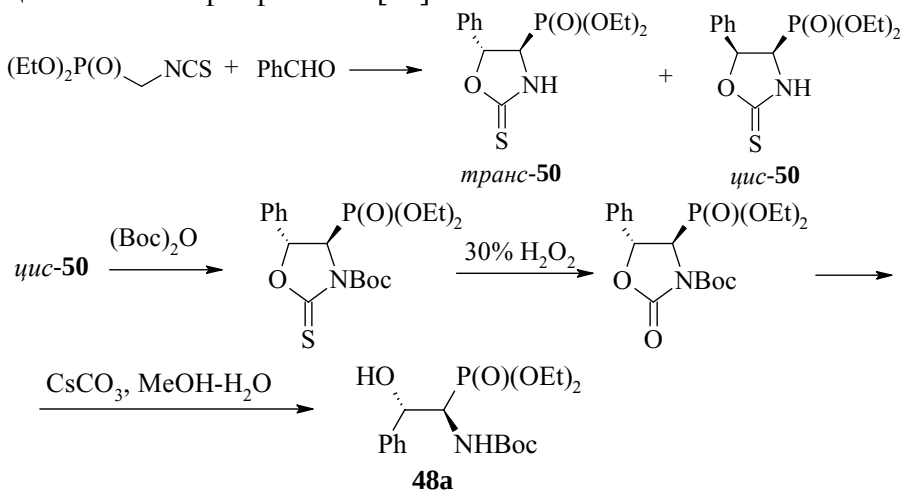
Гидроксикетоны сложного строения – 3-гидрокси-3-(оксоалкил)индолиноны-2 (46) – легко вступают в реакцию Кабачника-Фильдса с образованием замещённых 1-алкил-1-(ди-изопропиламино)-2-(3-гидроксииндолин-2-ил-3)этилфосфонатов (47) [47-48].



В литературе описаны также 2-гидрокси- и 2-аминозамещенные фосфорные аналоги фенилаланина (48-49) [39, 49-50].

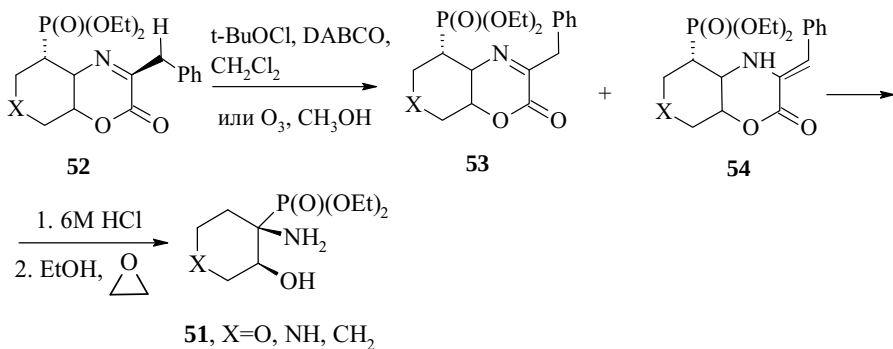


Синтез соединения (48a) проводился также исходя из 5-фенил-(2-тиоксооксазолидинил)фосфоната (50), который, в свою очередь, получался взаимодействием бензальдегида с изотиоцианотометилфосфонатом [50]:

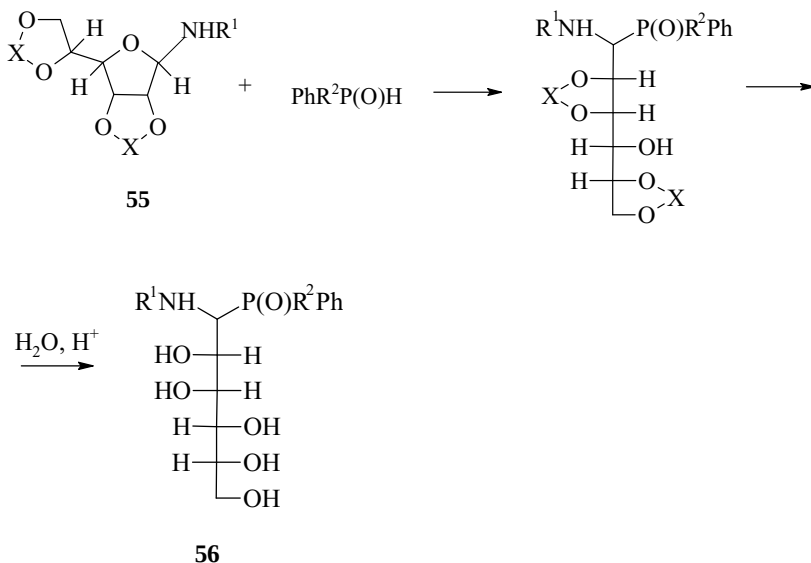


В соединении (*цис*-50) осуществляли Вос-защиту N(III), затем окислирование с помощью пероксида водорода и раскрытие гетероцикла.

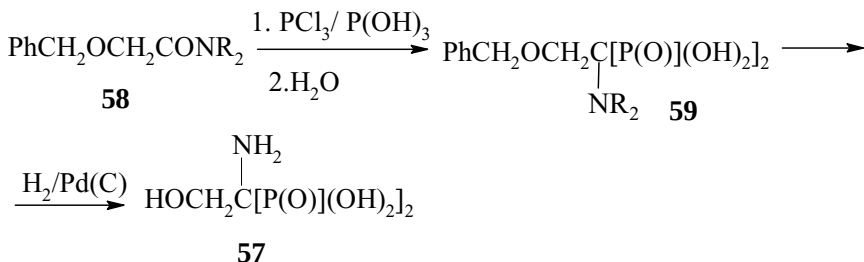
Известны циклические аналоги фосфосеринов (51) [51]. Из циклических кетонов по сложной схеме сначала были синтезированы соединения (52). Они окислялись в смесь имина (53) и енамина (54), которые при раскрытии гетероцикла приводили к продуктам (51).



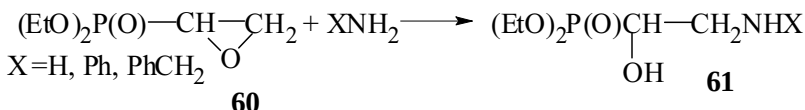
Реакция N-гликозидов (55) с фосфиноксидом приводит к 1-аминополигидроксиалкилфосфорильным соединениям (56) [52].



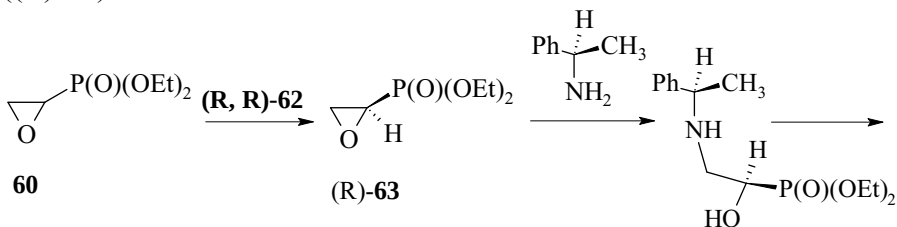
1-Аминогидроксиалкилфосфонаты, содержащие второй атом фосфора (57), были синтезированы на основе реакции O-защищенных амидов гликолевой кислоты (58) с фосфористой кислотой с последующим восстановлением (снятие защитной группы) промежуточного соединения (59) [53].

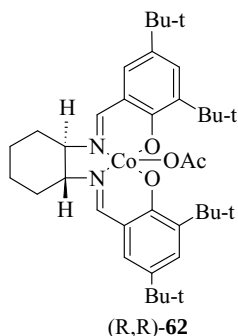
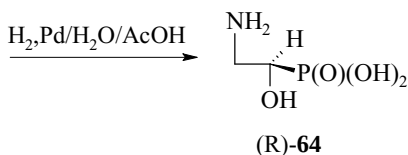


1-Гидроксизамещённые 2-аминоалкилфосфонаты (61) были синтезированы действием аммиаком и первичными аминами на 2-фосфорилированный оксиран (60) [54]. Раскрытие оксиранового кольца происходит региоселективно – разрывается связь кислорода с незамещённым углеродом.

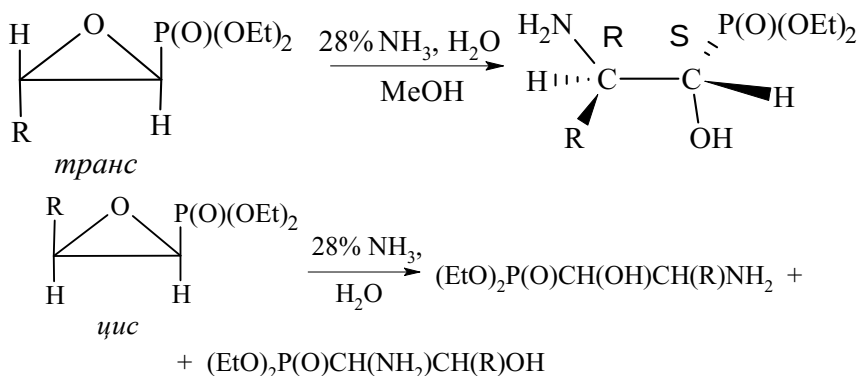


Метод раскрытия оксиранового цикла был использован для энантиоселективного синтеза (R)-2-амино-1-гидроксифосфоновой кислоты ((R)-64) [54]. Под действием катализатора (R,R-62) фосфорилированный оксиран (60) был превращен в оксиран ((R)-63). Последний вводился во взаимодействие с (S)- и (R)-(1-фенилэтил)амином. Реакция протекала с высокой регио- и стереоселективностью с образованием одного диастереоизомера 2-амино-1-гидроксифосфоната (64) в случае каждого амина. Удалением заместителя у N(III) была получена искомая кислота ((R)-64).

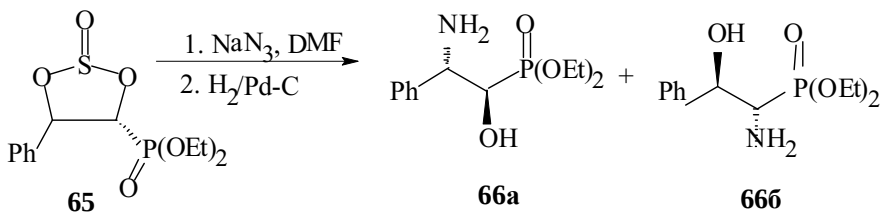




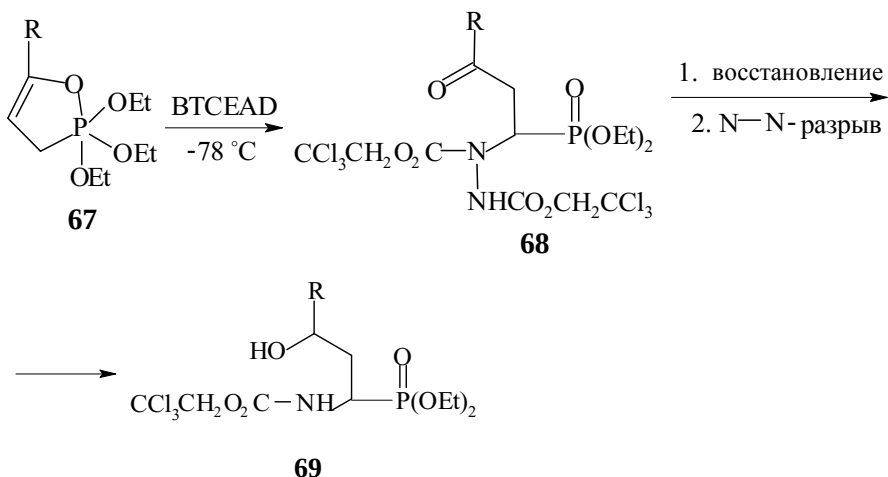
Было показано, что реакционная способность и регио-селективность раскрытия оксиранового цикла зависит от его пространственной структуры. *Транс*-изомер, например, реагирует с 28% водным раствором NH_3 значительно легче и региоселективность процесса достигает 95 %, в то время как *цис*-изомер взаимодействует вяло и процесс нерегиоселективен [55].



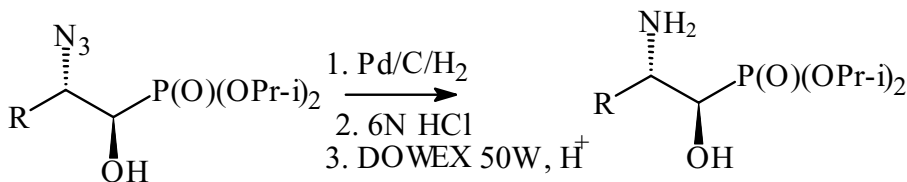
Раскрытие пятичленного сульфитного цикла, связанного с фосфонатной группой (65), при его обработке азидом-Na и восстановлении образующихся азидогидроксифосфонатов водородом на Pd-катализаторе приводит к амингидроксифосфонатам (66) [56].



Пятичленный непредельный цикл, содержащий фосфорановый фрагмент (67), легко разрывается под действием бис-(2,2,2-трихлорэтил)азодикарбоксилата (BTCEAD). При восстановлении и разрыве N–N связи промежуточный фосфонат (68) превращается в N-замещенный аминогидроксифосфонат (69) [57].



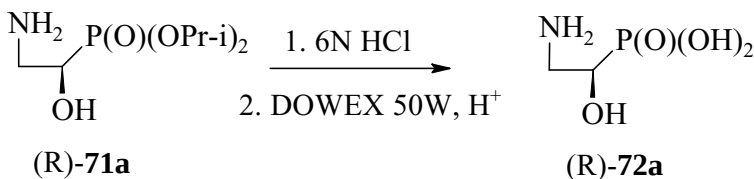
Азидная группа восстанавливается водородом на Pd/C – катализаторе. Так, восстановлением оптически активных азидо-гидроксиалкилфосфонатов (70) получены соответствующие аминофосфонаты с высокой степенью энантиомерной селективности (71) [57–58].



(1R)-**70a** R = H
 (1S, 2R)-**70b** R = Me

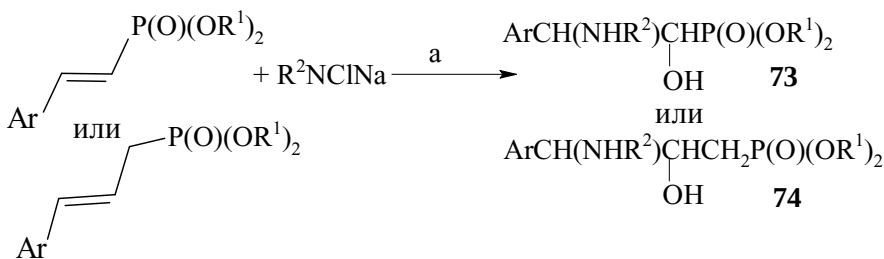
(1R)-**71a** R = H
 (1S, 2R)-**71b** R = Me

Когда R = H, фосфонат ((1R)-71a) был переведен в кислоту ((1R)-72a).



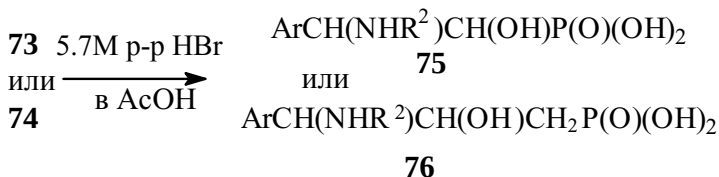
Был разработан перспективный способ получения гидроксизамещённых 2-амино- и 3-аминоалкилфосфонатов, который получил название асимметрического амингидроксилирования [59-60].

Он был использован для асимметрического синтеза хиральных 2-амино- и 3-амино-1-гидроксиалкилфосфоновых кислот (75) из винилфосфонатов.

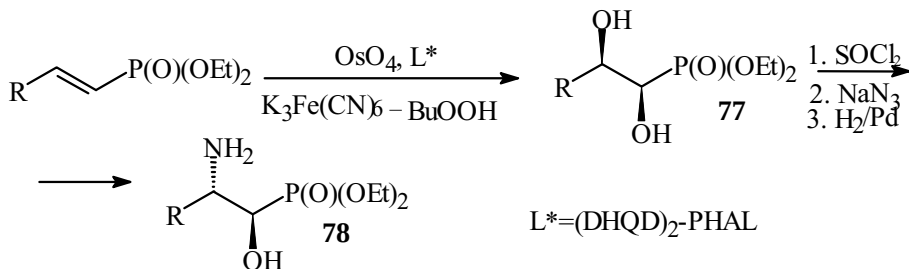


a, 5%(DHQ)₂PHL, 4%K₂OsO₂(OH)₂ CH₃CN/H₂O (R²=Ts) или n-PrOH/H₂O, (R²=EtO₂C), r.t.

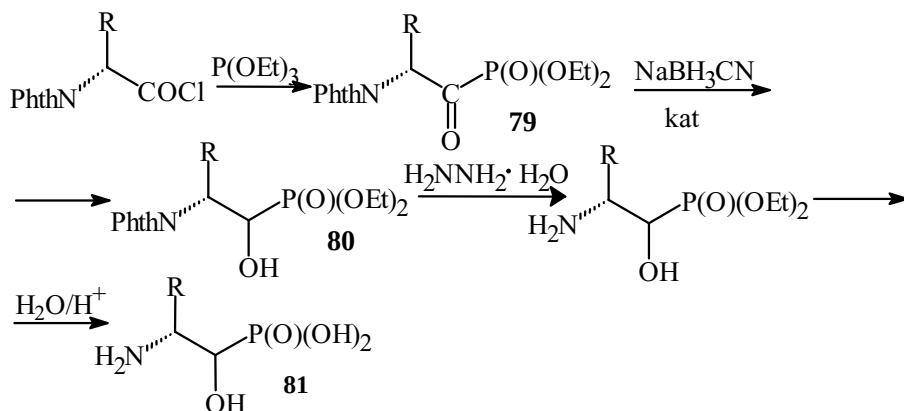
Один из диастереоизомеров фосфонатов (73) и (74) по содержанию значительно превосходил другой, и он был выделен с 95% чистотой методом перекристаллизации (*i*-PrOH–CH₂Cl₂). Сами кислоты (75-76) были синтезированы гидролизом фосфонатов (73) и (74).



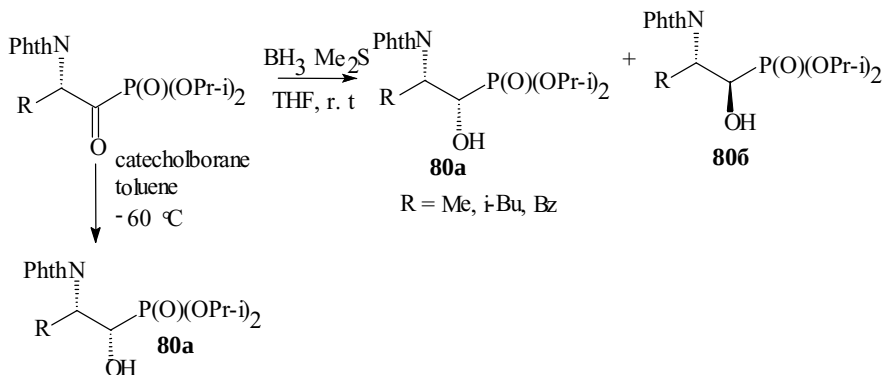
Процесс асимметрического гидроксирования Шарплеса был применён для синтеза диастереомерных 1,2-дигидрокси-алкилфосфоновых эфиров (77) с высокой оптической чистотой (95%). Приложением известных процедур соединения (77) были трансформированы в 2-амино-1-гидроксиалкилфосфонаты (78) [60].



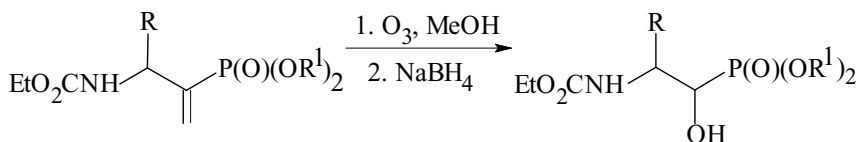
Для синтеза хиральных гидроксизамещённых 2-амино-алкилфосфоновых кислот использовали взаимодействие N-защищённых хиральных хлорангидридов аминокислот с триэтилфосфитом по схеме реакции Арбузова. Полученный кетофосфонат (79) восстанавливали до гидроксипроизводного (80), удаляли защитную группу и гидролизом превращали в кислоту (81) [61].



В присутствии катализатора – оксазаборолидина, восстановление соединений (79) с помощью боран-диметилсульфида протекает с хорошей диастереоселективностью: соотношение изомеров (80a) и (80б) составляет 8:1 – 10:1, а с помощью боран-пирокатехина – с очень высокой диастереоселективностью [61].



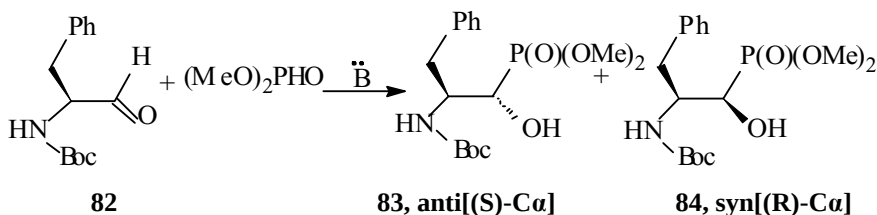
2-Амино-1-гидроксиалкилфосфонаты были получены также озонлизом непредельных аминоксидов с последующим восстановлением продуктов реакции [62].



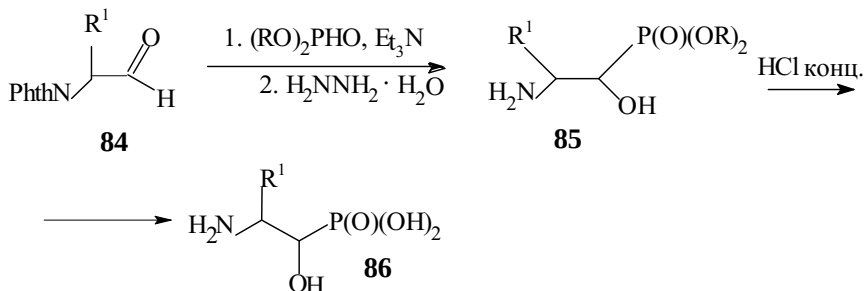
R = H, Me, Bu

В последнее десятилетие в литературе появились работы, посвященные асимметрическому синтезу 2-амино-1-гидроксифосфонатов и фосфинатов и соответствующих им кислот взаимодействием гидрофосфорильных соединений с N-защищенными хиральными 2-аминоальдегидами [1, 7, 63-73].

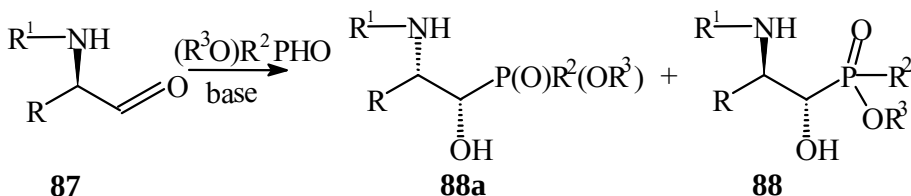
Проведено диастереоселективное присоединение диметилфосфита к хиральному альдегиду, синтезированному из L-фенилаланина (82) в присутствии основания в качестве катализатора. Получены диастериомерные 2-амино-1-гидроксифосфонаты (83). Соотношение анти- и син-изомеров зависит от природы основания: 1.2:1.0 (DBU) и 12:1 (KF) [74].



Аналогично диалкилфосфористые кислоты были присоединены к N-нафтиламидоаланиналю (84) ($\text{R}^1 = \text{Me}$) и альдегидам с $\text{R}^1 = \text{H}$ и Ph в присутствии триэтиламина. Снятием защитной группы с помощью гидразина были получены 2-амино-1-гидроксифосфонаты (85), а обработка последних концентрированной соляной кислотой приводила к соответствующим кислотам (86) [75].



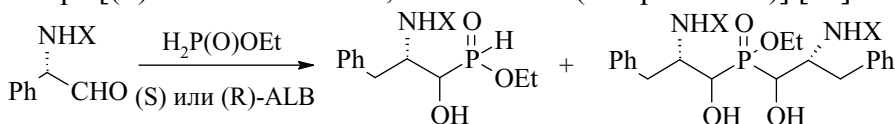
Когда использовали оптически чистые и N-защищённые альдегиды (87), получились 2-амино-1-гидроксифосфонаты (88) с высокой степенью диастереоселективности [63-73].



R = Me, Bn, i-Bu, CHMeEt

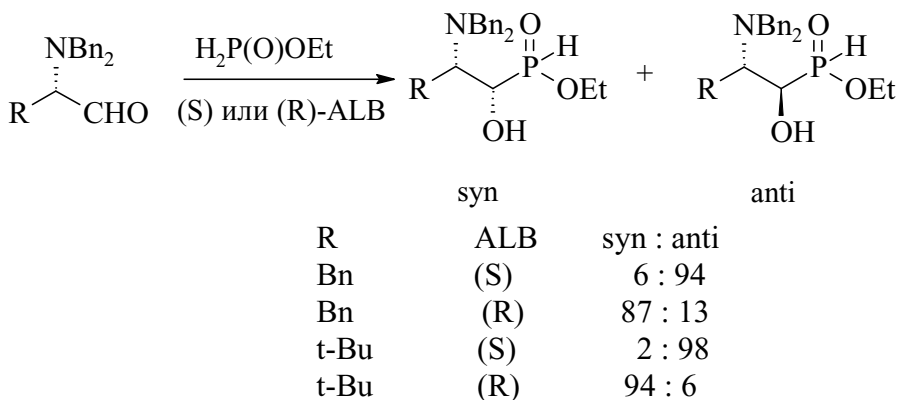
R¹ = Boc [63-65, 69-73], Cbz [65], PhCO [65, 69], R² = H, Et, Ph, OMe, OEt, R³ = Me, Et, Ph

В случае алкил-2Н-фосфината (H₂P(O)OEt) происходило моно- и диприсуединение в соотношении 2:1. Причем, это соотношение не зависело от конфигурации хирального катализатора [(S)-ALB или R-ALB; ALB-AlLibis(binaphthoxide)] [54].



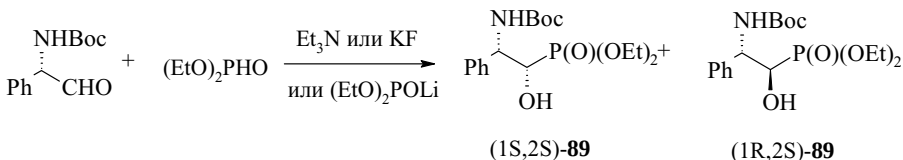
X = Boc, Cbz

При NBn₂ у исходного альдегида моноприсуединение происходило с высокой стереоселективностью в случае применения (R)- или (S)-ALB в качестве катализатора [65-67].



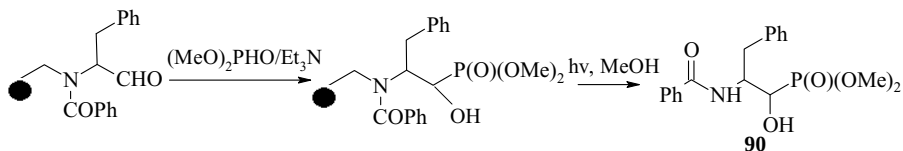
В работе [67] в качестве катализатора присоединения был использован фенолят лития. Было показано, что реакция протекает с преимущественным образованием анти-изомера (анти:син = 3:1).

Изучалось влияние природы катализатора на диастереоселективность присоединения [68].

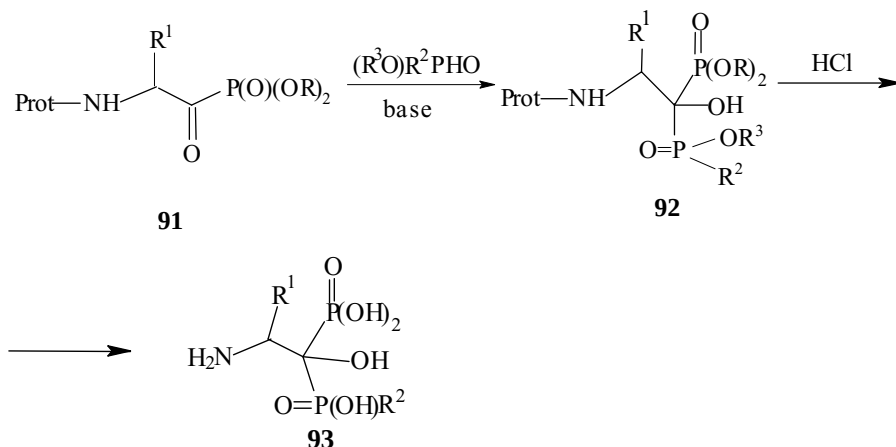


В случае Et_3N и KF соотношение диастереоизомеров (1S,2S) и (1R,2S) составляет 3:1, а в случае диэтилфосфита лития диастереоселективность практически отсутствует.

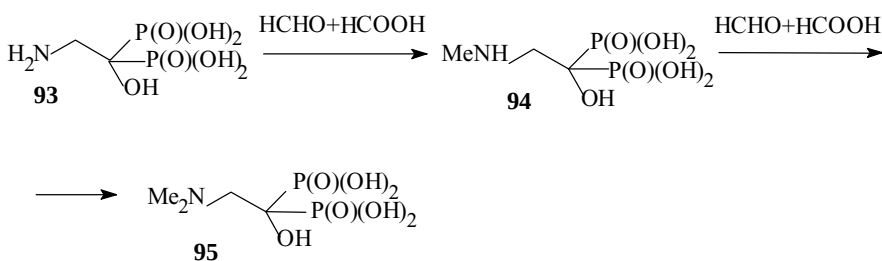
Описан также твёрдофазный синтез 2-амино-1-гидрокси-фосфонатов (90) гидроксифосфорилированием ацилированных аминоктоальдегидов, связанных с полимером [76].



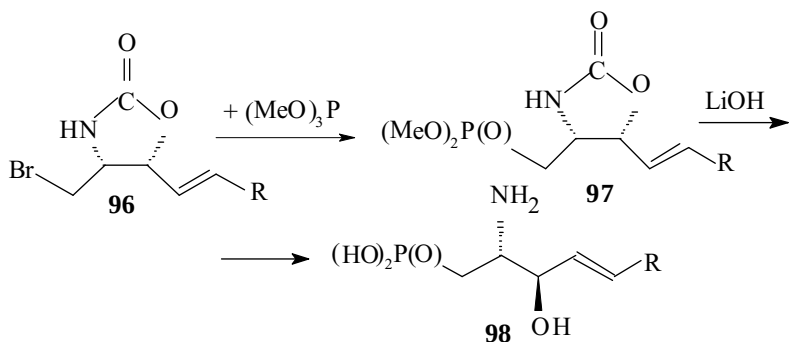
При использовании в качестве карбонильной компоненты N-замещённого аминокетофосфоната (91) были синтезированы дифосфонаты (92), из которых гидролизом получали дифосфоновые кислоты (93) [53,77].



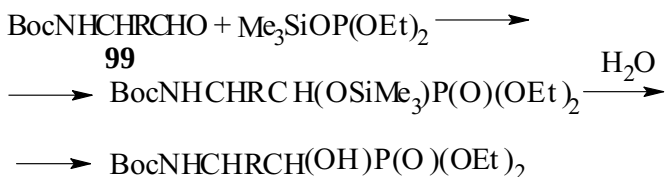
Интересно отметить, что соединение (93, $\text{R}^1 = \text{H}$) может быть превращено в метиламино- (94) и диметиламинопроизводные (95) обработкой его смесью формальдегида и муравьиной кислоты.



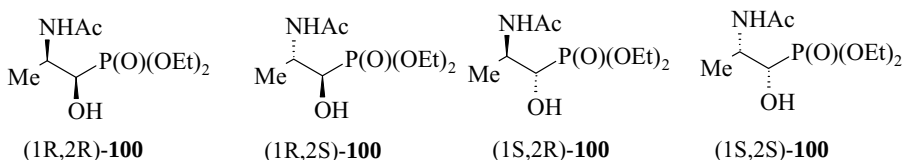
Непредельные бромпроизводные с защищёнными амино- и гидроксильными группами (96) вводились в реакцию Арбузова. Снятием защитной группы и гидролизом соединения (97) были переведены в непредельные 2-амино-3-гидроксифосфоновые кислоты (98) [78].



В неклассический вариант реакции Арбузова вводился диэтил(триметилсилил)фосфит и N-защищенный аминокальдегид (99). Гидролизом снималась триметилсилильная защита и генерировалась свободная гидроксильная группа [78].

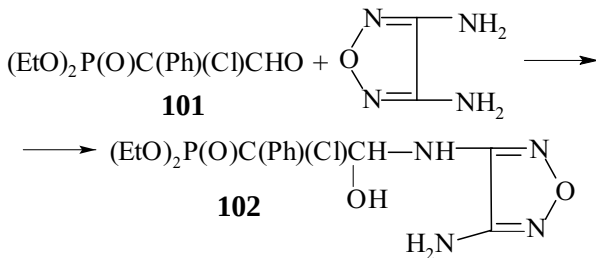


Энантиомерно чистые 2-ацетамидо-1-гидроксипропилфосфонаты (100) были синтезированы обработкой уксусным ангидридом и последующим гидрированием продукта присоединения диэтилфосфита к диастереоизомерным 3-(1-фенилэтил)-аминоазиринкарбальдегидам [79].

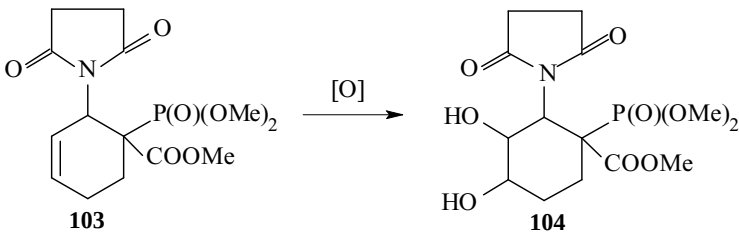


В полярных растворителях реакция фуразандиамина-3,4 с фосфорилированным фенилзамещённым хлоруксусным альдегидом (101) завершается образованием полуаминяля (102),

который можно рассматривать как N-замещённый 2-амино-2-гидроксиэтилфосфонит [80].

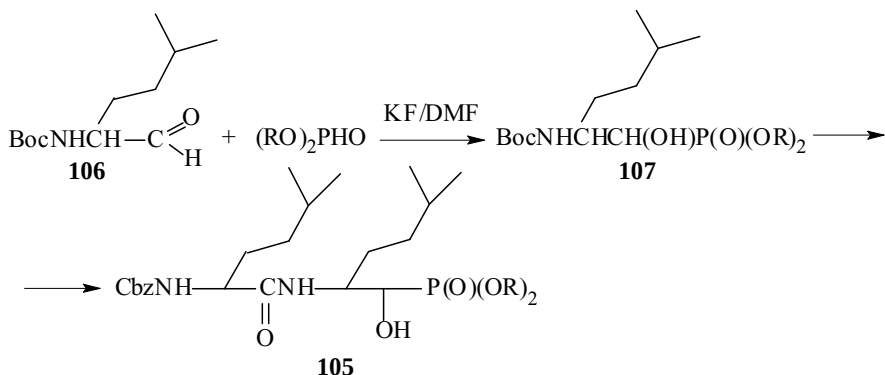


Окислением непрелдельного аминфосфоната с сукциноамидной защитой (103) был синтезирован дигидроксиаминофосфонат (104) [81].

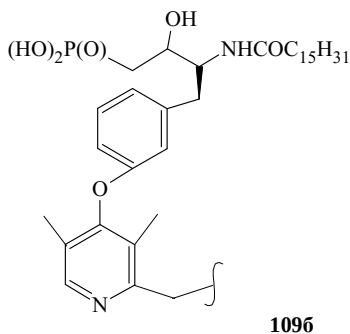
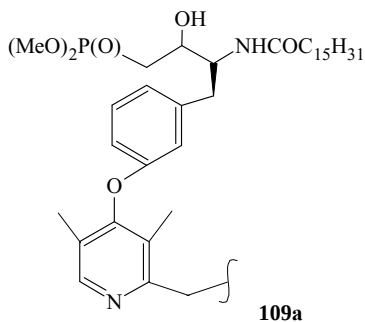
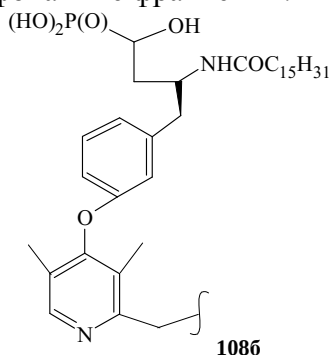
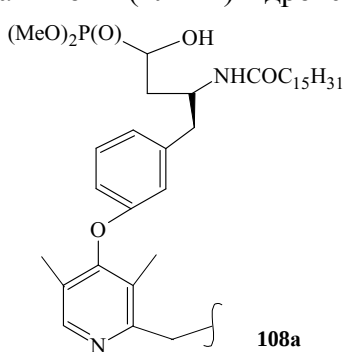


Описан синтез 2-амино-3-гидроксипропилфосфонатов $[(EtO)_2P(O)CH_2CH(NHX)CH_2OH]$, $X=H, Cbz$ исходя из 2-фосфорилированного пропандиола-1,3: ацилирование перэтерификацией винилацетатом, окисление первичной спиртовой группы до карбоксильной и перегруппировка Курциуса [82].

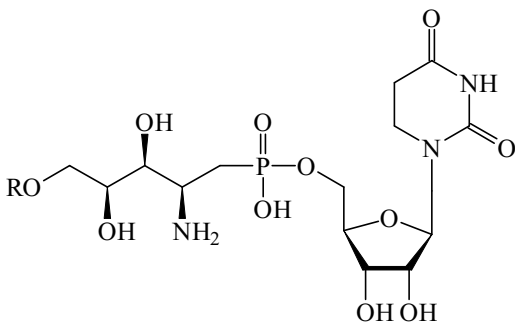
Синтез пептидилфосфорных соединений (105) включает первоначальное взаимодействие Вос-лейцина (106) с диалкилфосфитом. Реакция продукта присоединения (107) с Cbz-лейцином приводит к искомым соединениям (105) [83].



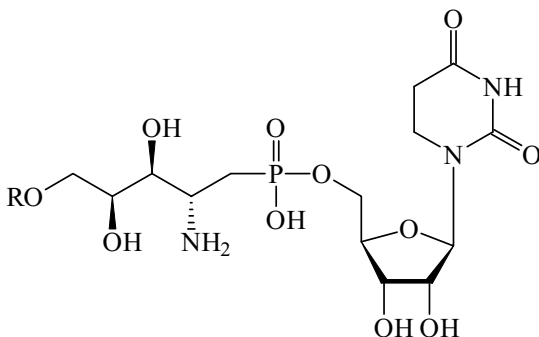
В работе [84] представлены многостадийные схемы сложного синтеза 1- и 2-замещенных фосфонатных аналогов лизофосфатидной кислоты (LPA) (108-109), которые были испытаны в качестве ингибитора аутоксина – главного фермента в биосинтезе LPA в плазме клетки. Соединения (108-109) имеют 3-амино-1- (или 2-)гидроксиалкилфосфонатные фрагменты.



В работе [85] приведена полная схема диастереоселективного синтеза важных в биологическом отношении фосфоноксинов В1 (110) и В2 (111). Схема включает все этапы синтеза 2-аминогидроксифосфонатов из соответствующего альдегида через его имин.

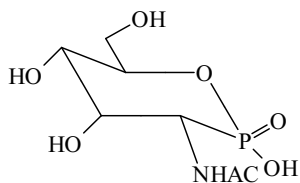


110, Фосфоноксин В1; R = CONH₂ или H

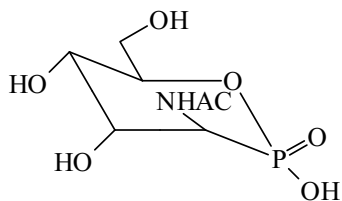


111, Фосфоноксин В2; R = CONH₂ или H

Глюкофостоны – циклические фосфонатные аналоги моносахаридов, где атом фосфора является частью родоначальной структуры. Один из их представителей с ациламинной группой (112) был синтезирован исходя из 2,3,5-три-О-бензил-D-арабинозы [86].

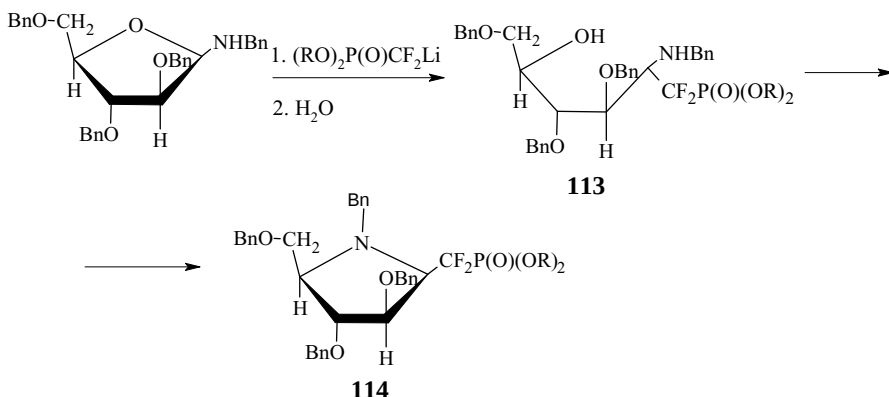


112a

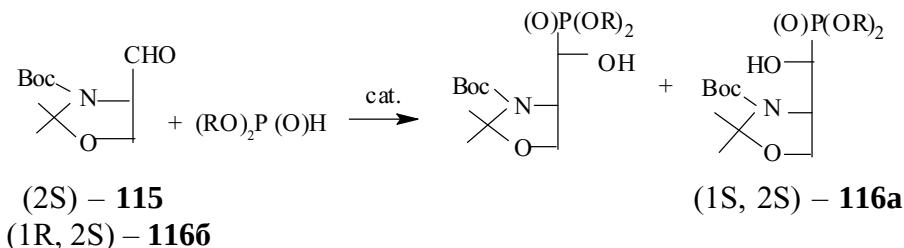


112b

2-Амино-5-гидроксифосфонат (113) является промежуточным продуктом в синтезе азасахаров (114) [87].

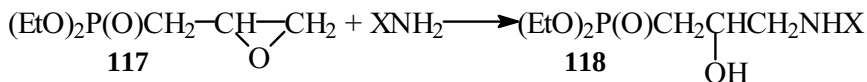


Циклический аналог 2-амино-1-гидроксифосфоната (116) был синтезирован присоединением диалкилфосфитов к альдегиду Гарнера (115) с высокой диастереоселективностью [88]. При использовании Et_3N и KF в качестве катализаторов диастереоизомер ((1S, 2S) – 116a) оказался минорным. Был найден катализатор – тетраизопропоксид титана, который позволил довести соотношения этих изомеров до 43:57.

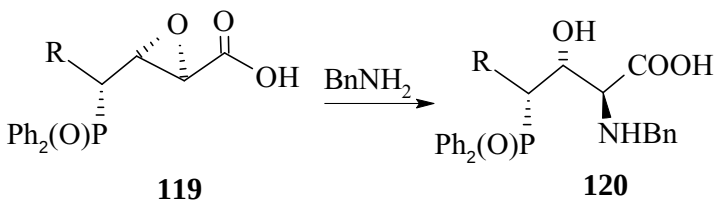


Нередко 2-амино-1-гидроксифосфонаты и фосфинаты переводились в соответствующие кислоты. Тонкая структура как эфиров, так и кислот исследовалась различными физическими методами, в частности РСА и ЯМР. Использовались самые современные методы ЯМР ^1H и ^{13}C [89]. Полученная научная информация свидетельствует о том, что в фосфонатах и фосфинатах наблюдаемые конформации стабилизированы в эфирах за счёт внутримолекулярных водородных связей $\text{H}_2\text{N}\dots\text{HO}$, а в кислотах - $\text{H}_3\text{N}^+\dots\text{O}=\text{P}$.

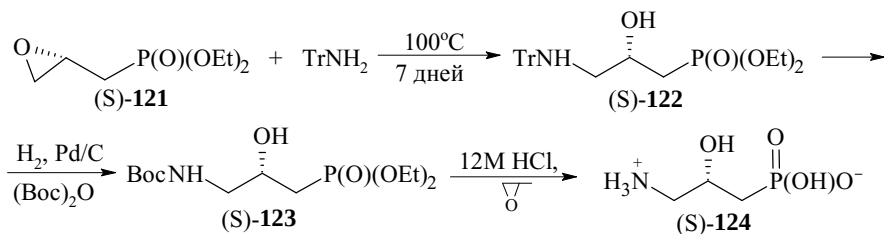
Первые гидроксизамещённые 3-аминоалкилфосфонаты (118) были синтезированы реакцией первичных аминов с оксираном, содержащим атом фосфора в боковом заместителе (117) [90].



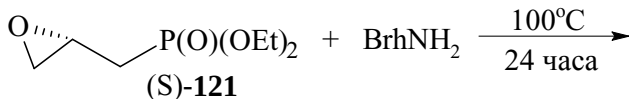
При действии бензиламина на фосфорилзамещённую эпоксикарбоновую кислоту (119) происходило региоселективное раскрытие оксиранового цикла и образование амингидроксикарбоновой кислоты с фосфиноксидным фрагментом (120). Причем, по отношению к последнему аминогруппа находится в положении-3 [91-92].

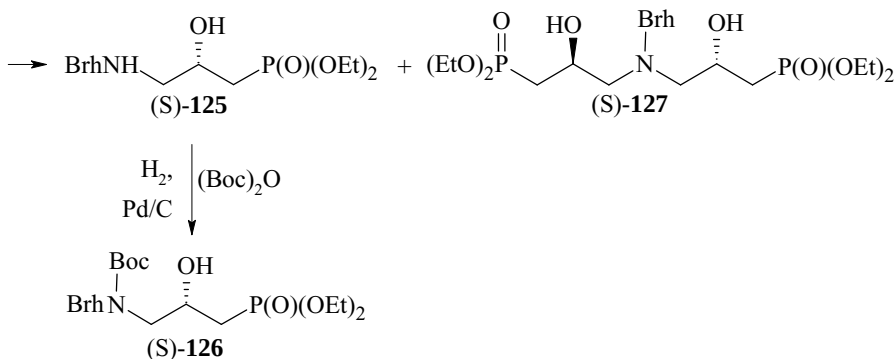


Энантиомерно чистый оксиранилметилфосфонат (121) реагировал с тритиламином с образованием энантиомерного 3-амино-2-гидроксифосфоната (122), в котором сначала тритильная группа заменялась на *трет.*-бутоксикарбонильную (соединение (123)), а затем производилось снятие защитной группы и гидролиз диэтилфосфонатного фрагмента. Таким образом, была синтезирована энантиомерная внутренняя соль фосфоновой кислоты (124) [93].

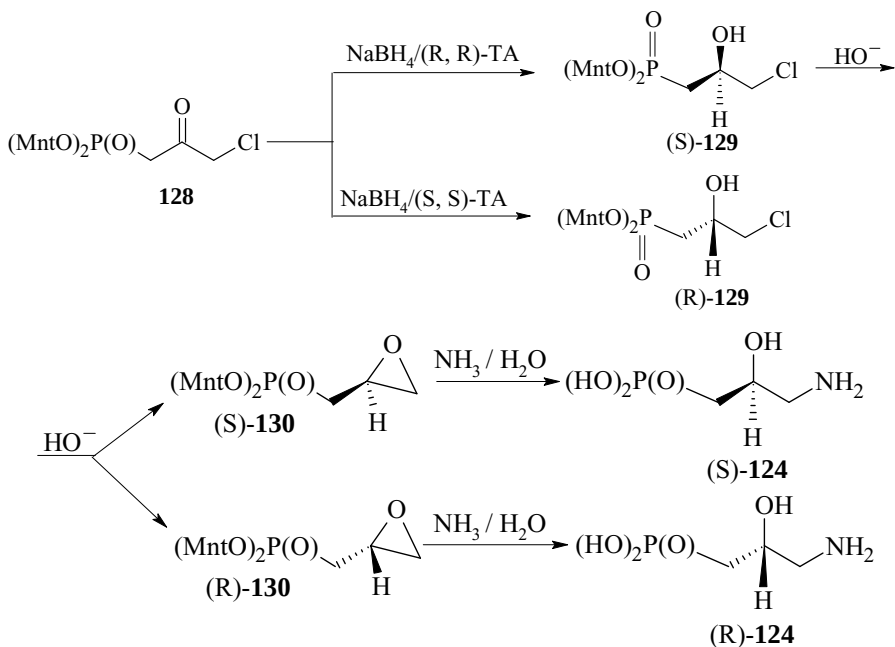


Пространственно менее загруженный бензгидриламин реагировал с участием как одной, так и двух NH-связей с образованием моно-(125-126) и дифосфонатов (127).

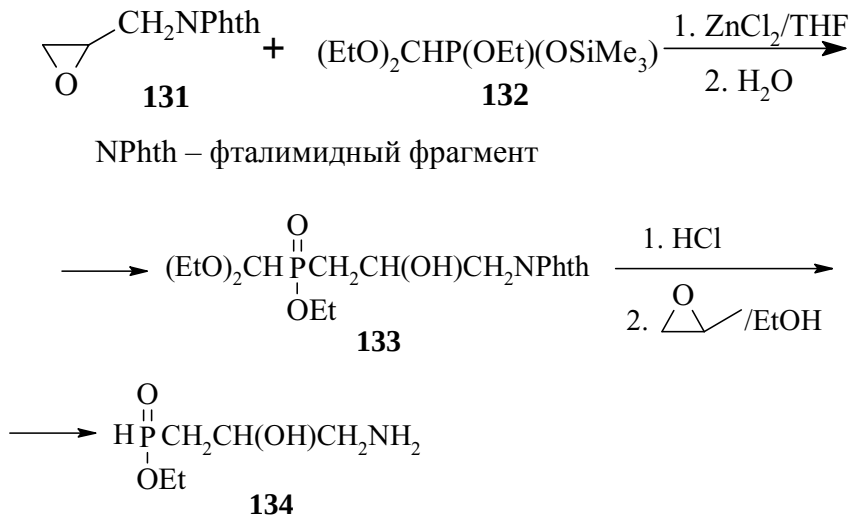




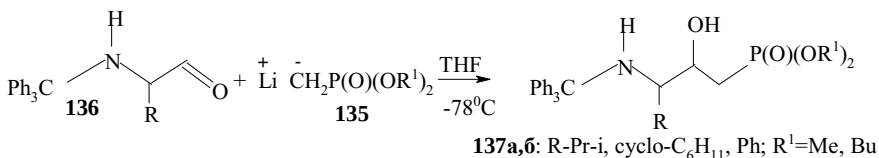
Кислоты (124) в энантиоцистом виде были синтезированы по следующей схеме: сначала восстановлением хлоркетопосфоната (128) комплексами $\text{NaBH}_4/\text{R,R-TA}$ или $\text{NaBH}_4/\text{S,S-TA}$ были получены энантиомерные хлоргидроксифосфонаты (129), которые через оксирановые производные (130) были переведены в кислоты (124) [94].



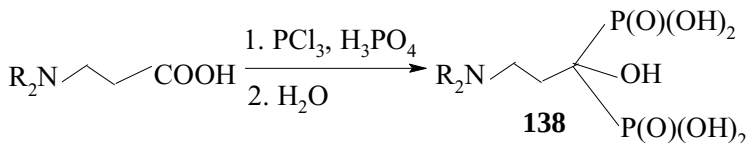
Взаимодействие оксирана с аминогруппой в боковом заместителе (131) с триметилсилилфосфонитом (132) также приводит к 3-амино-2-гидроксифосфорильному соединению (133) [95], которое переведено в кислоту со свободной аминогруппой (134).



Асимметрическая индукция наблюдалась при взаимодействии Li-производного диалкилметилфосфоната (135) с энантимерно чистым N-замещенным альдегидом (136). При этом был получен фосфовый аналог (137) статина [4-(S)-амино-3-(S)-гидрокси-6-метилгептановой кислоты]. Оказалось, что диастереоселективность реакции мало зависит от природы радикала в альдегиде (136) и сложноэфирных групп у P(IV): соотношение образующихся (2R,3S) - (137a) и (2S,3S) - (137b)-диастереомеров изменяется в узких пределах от 2.3:1 до 3.0:1 [96].

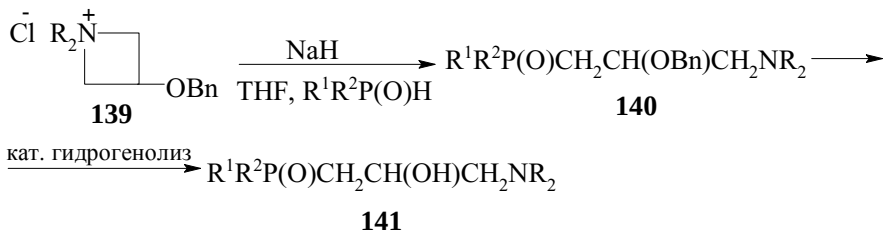


3-(Диалкиламино)-1-гидроксипропилидендифосфовая-1,1 кислота (138) была синтезирована взаимодействием 3-(диалкиламино)пропионовой кислоты с треххлористым фосфором и фосфористой кислотой [97].

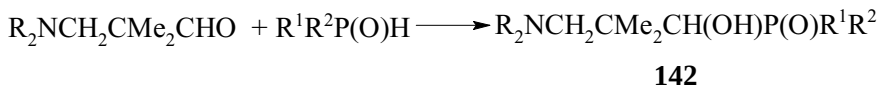


Выше упоминалось, что асимметрическим аминогидроксилированием непредельных фосфонатов наряду с 2-амино-1-гидроксиалкилфосфонатами (73) можно синтезировать и 3-амино-2-гидроксиалкилфосфонаты (74) [60].

Раскрытие четырехчленного гетероцикла в солях 3-бензилоксиазетидиния (139) с помощью фосфорных нуклеофилов позволяет синтезировать эфиры замещенных аминокислот [98]. При использовании в этой реакции гидрофосфорильных соединений были получены эфиры (140), которые каталитическим гидрогенолизом были переведены в 3-амино-2-гидроксиалкилфосфонаты и фосфинаты (141).

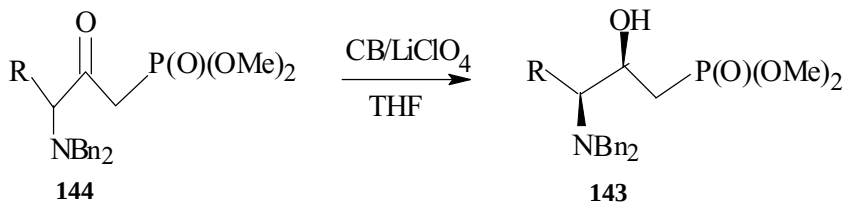


В нашей лаборатории проводятся синтез и изучение строения и реакционной способности 3-амино-1-гидроксиалкилфосфорильных соединений, в частности, 1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропилфосфонатов и фосфинатов (142) [99-104].



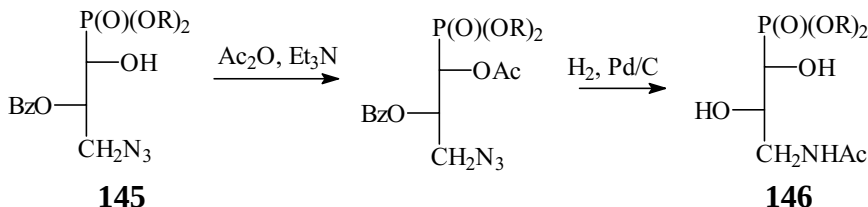
В третьей части монографии будет приведено более подробное описание этих исследований.

3-Амино-2-гидроксифосфонат (143) был получен восстановлением аминокетофосфоната (144) [46].

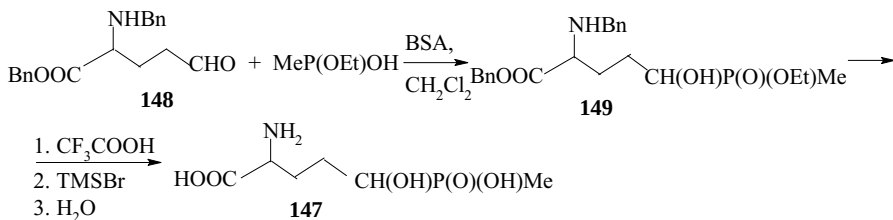


R = Me, i-Pr, Bn; CB – catechoborane

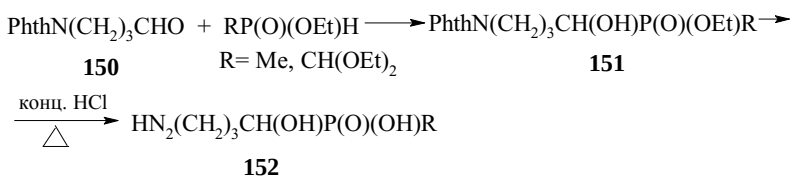
Ацилированием и последующим восстановлением фосфорилированных гидроксизидов (145) были синтезированы 3-амино-1,2-дигидроксипропанфосфонаты (146) [105].



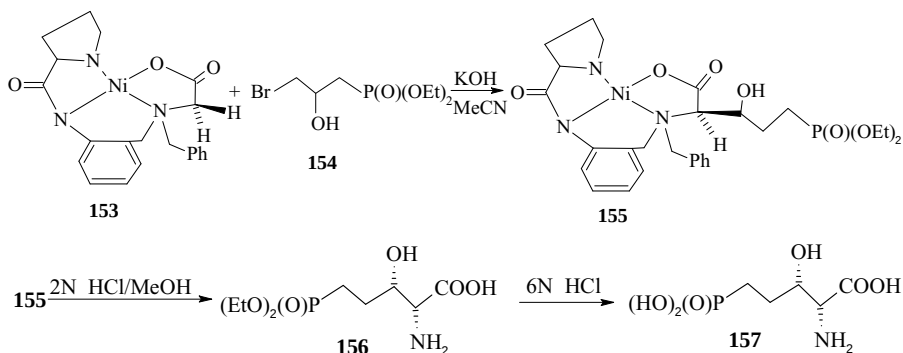
Карбоксилзамещенная 4-амино-1-гидроксиалкилфосфиновая кислота (147) была синтезирована по следующей схеме [106]: альдегид, имеющий в своем составе защищенные бензильным радикалом карбоксильную и аминную группы (148), вводился в реакцию Абрамова с О-этилметилфосфонитом. Продукт присоединения (149) подвергался процедурам снятия защитных групп и гидролиза. Была получена 2-амино-5-гидроксипентановая кислота с фрагментом фосфиновой кислоты (147), где по отношению к последнему аминогруппа находится в положении-4.



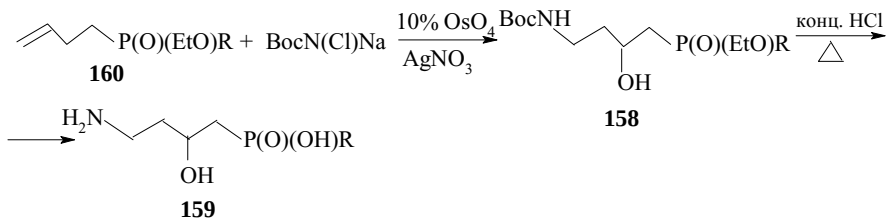
Описан еще один пример применения реакции Абрамова для синтеза гидроксизамещенных 4-аминоалкилфосфорильных соединений [107]. Так, 4-аминомасляный альдегид (150) с фталимидной защитой в присутствии триэтиламина в качестве нуклеофильного катализатора присоединяет моноэфиры фосфонистых кислот. Продукт присоединения (151) при нагревании с концентрированной соляной кислотой теряет N-защитную группу и гидролизуется до 4-амино-1-гидроксibuтилфосфиновой кислоты (152).



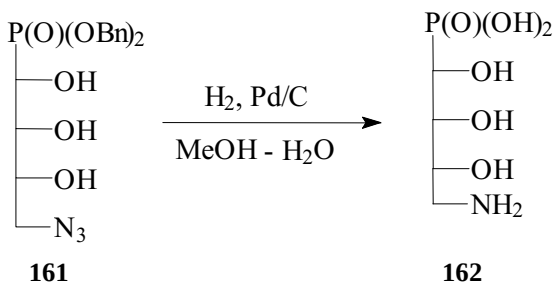
Комплекс Ni (II) (153) взаимодействует с О,О-диэтил-3-бром-2-гидроксифосфонатом (154) с образованием нового комплекса (155), содержащего фрагмент (2R,3S)-2-амино-3-гидрокси-5-(О,О-диэтилфосфорил)пентановой кислоты. Ступенчатым разложением комплекса (155) были выделены гидроксизамещенные 2-аминокарбоновые кислоты с фрагментами диалкилфосфоната (156) и фосфоновой кислоты (157), по отношению к которым аминогруппа находится в положении-4 [108].



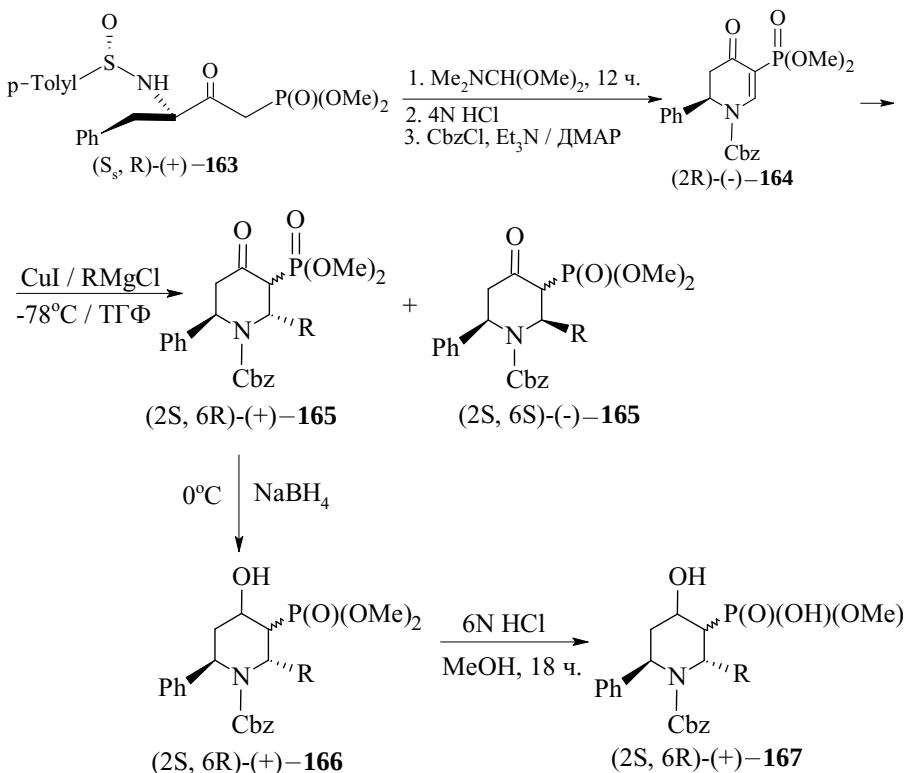
Гидроксизамещенные 4-аминофосфоновые и фосфиновые эфиры (158), а затем сами кислоты (159) были синтезированы гидроксаминированием неперелученных фосфорорганических соединений (160). Защитная группа была снята кипячением в концентрированной соляной кислоте [109-110].



Восстановлением фосфорилированного полигидроксиазида (161) синтезирована 4-амино-1,2,3-тригидроксибутанфосфоновая кислота (162) [109].

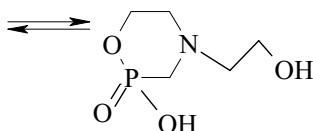
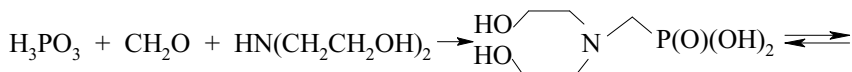
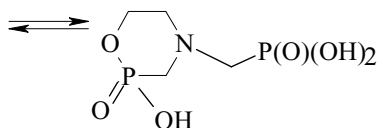
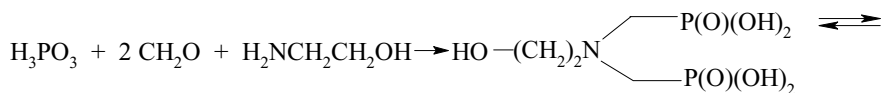
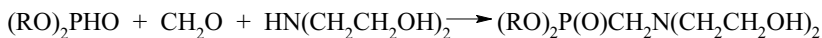


Циклизацией (п-толилсульфонил)аминокетофосфоната (163) было синтезировано гетероциклическое соединение (164), которое можно рассматривать как циклический аналог соответствующего 2-кето-4-аминофосфоната, где карбонильный углерод и N(III) входят в циклическую родоначальную структуру. Алкилированием соединения (165) и последующим восстановлением получен циклический аналог 2-гидрокси-4-аминофосфоната (166), который при обработке щелочью был переведен в моноэфир (167) [112].

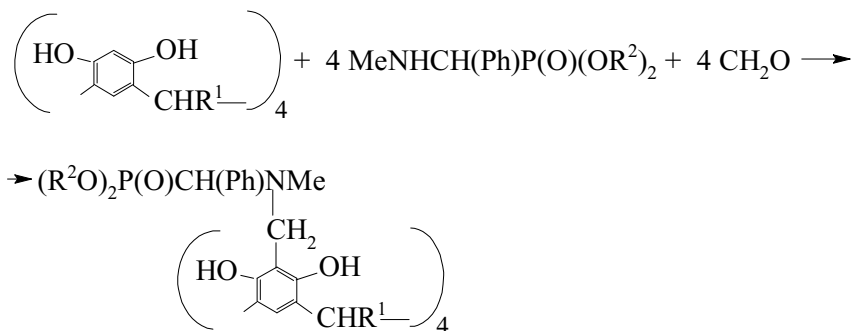
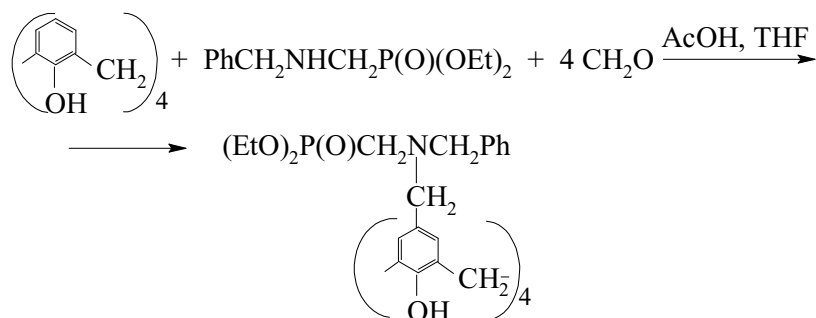


1.2 Синтез соединений, в которых N(III) связан с родоначальной структурой, а гидроксил находится в боковой цепи R¹ у атома азота (II тип)

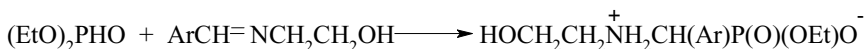
Соединения этого типа легко образуются по реакции Кабачника-Фильдса, когда в качестве аминного компонента используются моно- и диэтаноламины [113-115]. Возможна циклизация образующихся продуктов.



В последнее время широкое применение нашло аминометилирование ароматических колец каликс[4]аренов с помощью аминозамещенных фосфонатов [116-117].

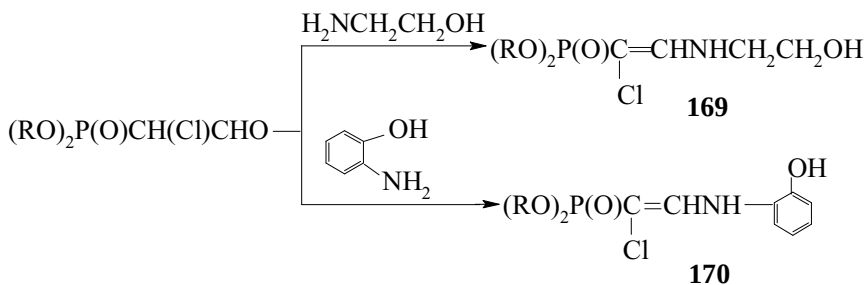


Для синтеза соединений второго типа можно использовать один из вариантов реакции Пудовика. Так, имин из ароматического альдегида и этаноламина вводили во взаимодействие с диэтилфосфитом. Происходило образование внутренней соли 1-аминофосфоновой кислоты (168) [118].

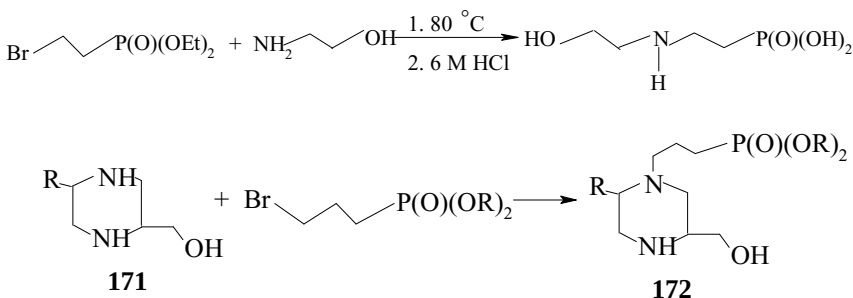


168

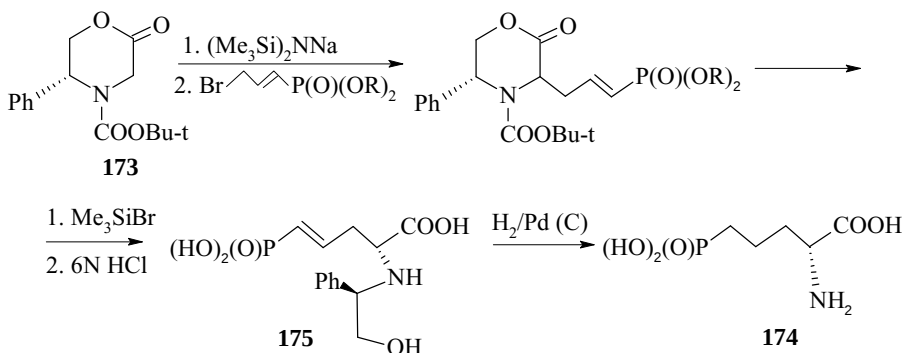
Взаимодействие фосфорилированного монохлоруксусного альдегида с амингидроксисоединениями приводит к непердельным 2-аминофосфонатам (169-170), в которых гидроксил находится в алкильном или арильном радикале, связанном с атомом азота [80].



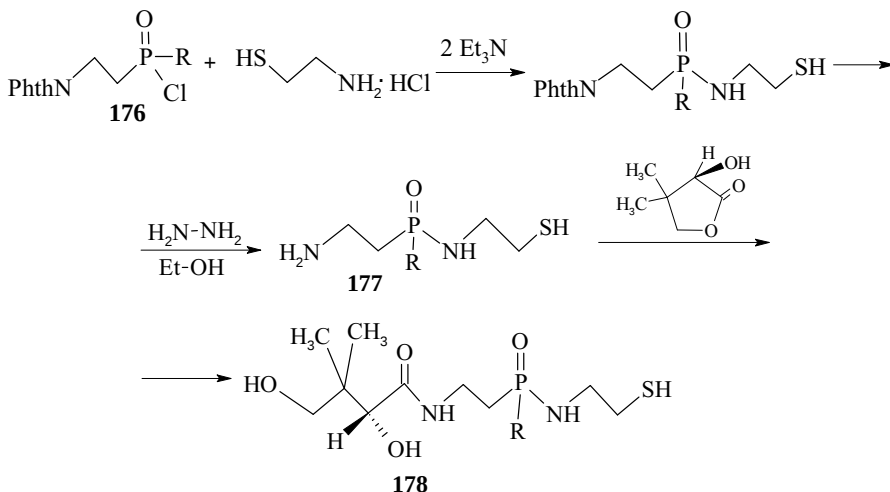
Для синтеза соединений второго типа использовалось также алкилирование по азоту или углероду этаноламина и азотосодержащих шестичленных гетероциклов [119]. Так, алкилирование по азоту производных пиперазина (171) с бромалкилфосфонатами приводит к циклическому аминному аналогу (172) 3-(диалкиламино)алкилфосфонатов.



Алкилирование хирального оксазинона (173) было использовано в энантиоселективном синтезе (R)-(-)-2-амино-5-фосфопентановой кислоты (174) [120]. Последняя стадия ее синтеза заключается в восстановлении на Pd-катализаторе карбоксилсодержащей 4-аминоалкенилфосфоновой кислоты (175), в которой алкильный заместитель у N(III) содержит гидроксильную группу.

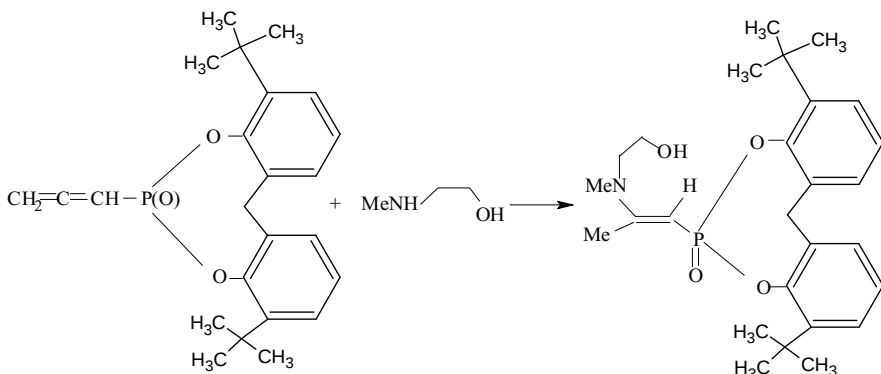


Фосфоновый аналог коэнзима-A (178) формально можно отнести ко второму типу АГАФС. Он был синтезирован первоначальным взаимодействием моноклорангидрида N-фталимидофосфоновой кислоты (176) с гидрохлоридом 2-аминоэтантиола в присутствии триэтиламина, удалением защитной группы с помощью гидразина и последующей реакцией промежуточного продукта (177) с (-)-(R)-пантолактоном [121].

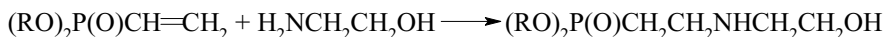


Присоединение метиламиноэтанолола к фосфорилированной алленовой системе также происходит регио- и хемио-

селективно – водород присоединяется к терминальному атому углерода [122].



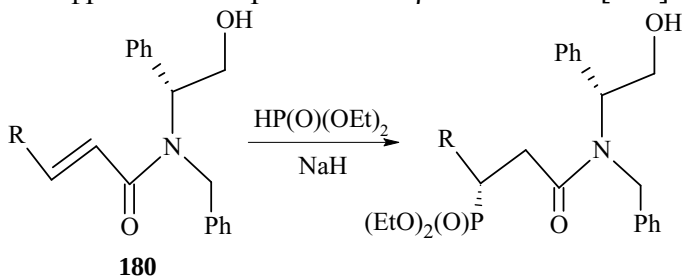
Взаимодействие винилфосфонатов с этаноламином также приводит к образованию единственного продукта регио- и хемиоселективного присоединения состава 1:1. Реакция идет только с участием аминогруппы и последняя присоединяется исключительно в β -положение [123-125].



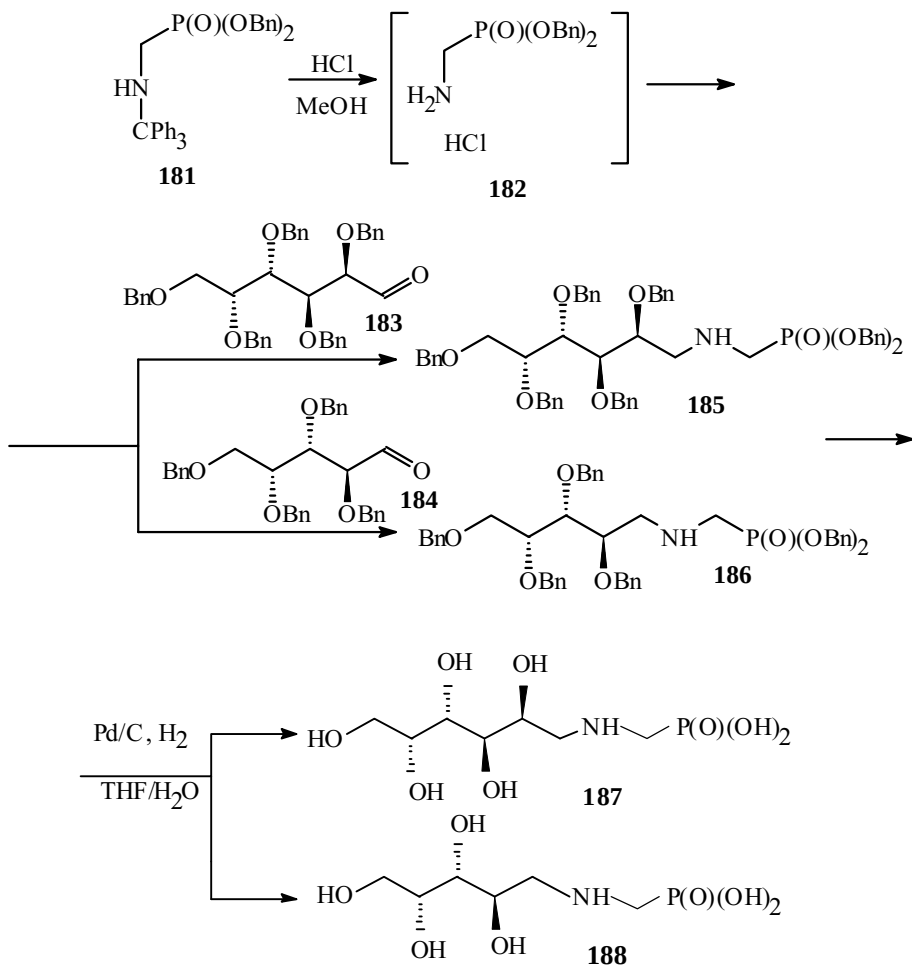
179

R=Et, n-Bu

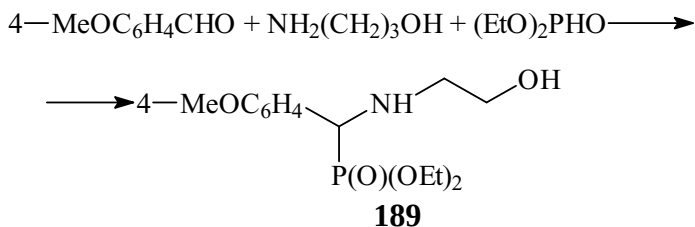
N-(2-Гидроксиэтил)амиды α,β -непредельных карбоновых кислот (180) присоединяют диэтилфосфит региоселективно – фосфорный фрагмент направляется в β -положение [126].



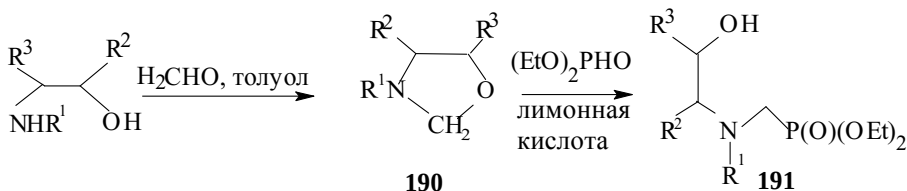
Взаимодействие интермедиата (182), образованного из (трифенилметил)аминометанфосфоната (181), с О-бензилированными полигидроксиальдегидами (183-184) приводит к галактитол- и ликситоламинофосфонатам (185-186), которые можно восстановить до соответствующих полигидроксикислот (187-188) [127].



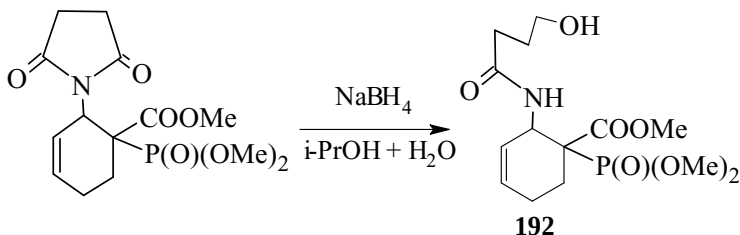
Если в трёхкомпонентной реакционной системе в качестве аминного компонента использовать 3-аминопропанол, то образуется аминоксфонат (189) с гидроксильной группой в заместителе у N(III) [128].



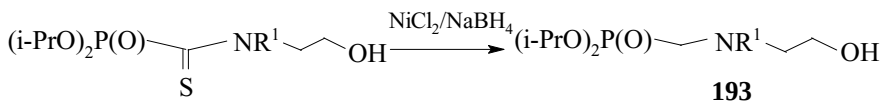
N- и C-замещённые 2-аминоэтанола в реакции с формальдегидом образует оксазолидины (190), которые легко раскрываются под действием диэтилфосфината в кислой среде и превращаются в гидроксильные алкиламинометанфосфонаты (191) [129].



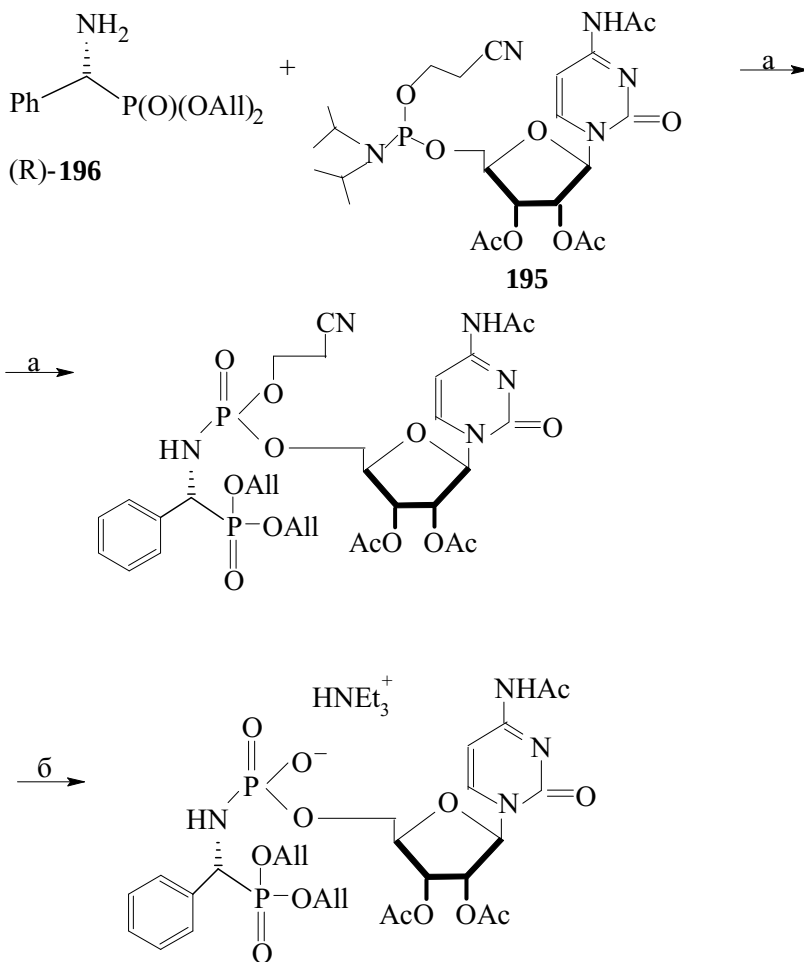
4-Гидроксибутаноиламиноксфонат (192) образуется при восстановлении аминоксфоната с сукцинимидной защитой [81].

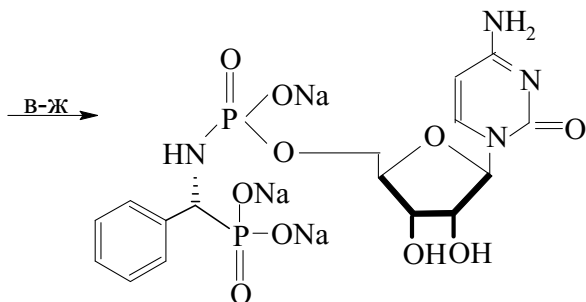


Десульфуризация фосфозамещённых тиоамидов приводит к 2-(гидроксиэтил)аминометилфосфонату (193) [130].



Описан многоступенчатый стереоселективный синтез нового фосфорамидатного $\alpha(2,6)$ -СТ ингибитора (194) конденсацией цитидинфосфетамида (195) с хиральным нерацемическим α -аминофосфонатом (196) [131].

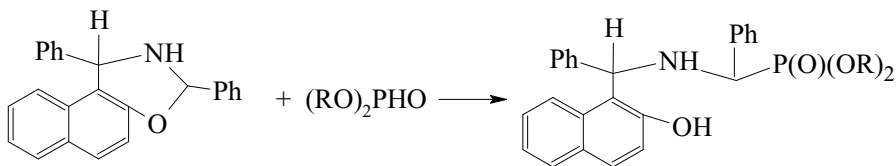




(R)- 194

а, 4 экв. тетразола, 2 экв. MeOH, MeCN, 2 часа, затем 4.05 экв.(R) – (196), 1 экв. I₂, 3 часа, 42%; **б**, TBAF, ТГФ, 1 час, 40%; **в**, 20 моль% Pd(PPh₃)₄, 10 экв. димедона, ТГФ, 18 часов; **г**, RP-FC (1:3 EtOH-H₂O); **д**, 25% NH₃-H₂O, 18 час.; **е**, RP-FC (95:5 H₂O-MeCN); **ж**, ионообменная хроматография (IR-120Na⁺)

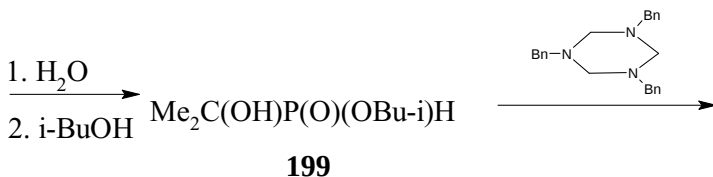
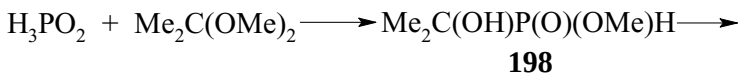
Осуществлено фосфорилирование 1,3-дифенил-2,3-дигидро-1Н-нафталин[1,2-е][1,3]оксазина раскрытием оксазинового кольца диалкил- и дифенилфосфитами [132].



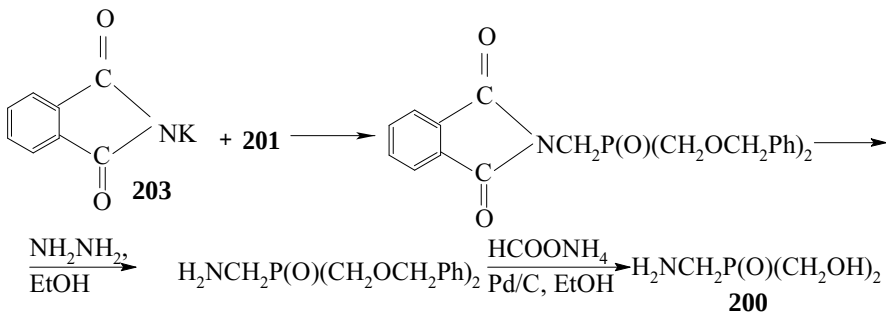
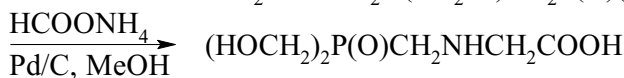
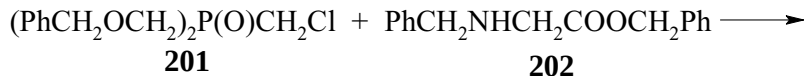
1.3 Синтез соединений, в которых гидроксил находится в боковой цепи R² у атома P(IV) (III тип)

Синтез 1-аминоалкилфосфоната, содержащего гидроксил в алкильном радикале у P(IV) (197), включает 3 стадии. На первой стадии гипофосфористая кислота реагирует с диметилловым кеталем ацетона. Образующийся метиловый фосфонит (198) перэтирифицируется в более устойчивый изобутиловый (199).

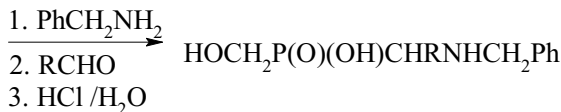
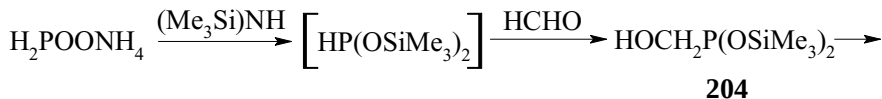
На последней стадии фосфонит (199) вступает в реакцию Кабачника-Фильдса с замещенным триазином [133].



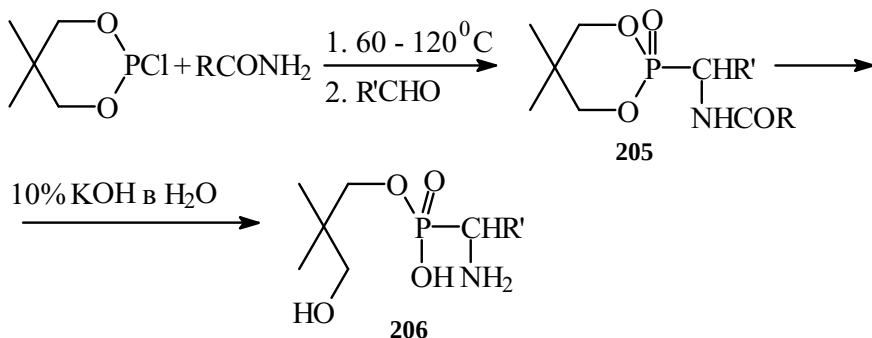
Для синтеза соединений третьего типа (199-200) использована тактика алкилирования оксидом третичного хлорметилфосфина (201) некоторых производных N(III) (202-203) и последующее снятие защитных групп восстановлением [134].



Может быть использован неклассический вариант реакции Кабачника-Фильдса, где вместо гидрофосфорильных соединений используются полные эфиры кислот P(III). Описано образование эфира кислоты P(III) (204) *in situ* [135].

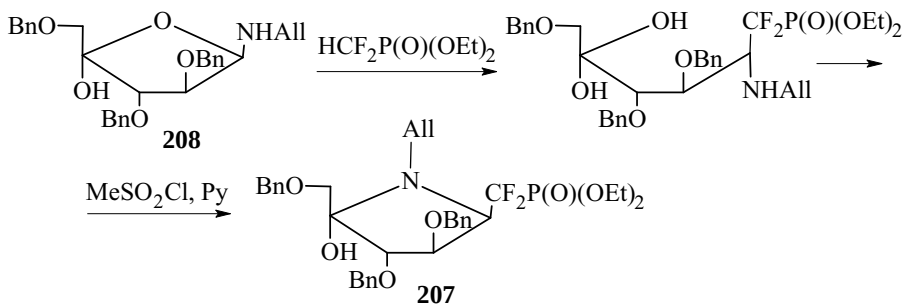


Последовательное взаимодействие циклического хлорфосфита с амидом кислоты и альдегидом завершается с образованием 1-аминоалкилфосфоната (205), щелочной гидролиз которого приводит к соединению третьего типа (206) [136].

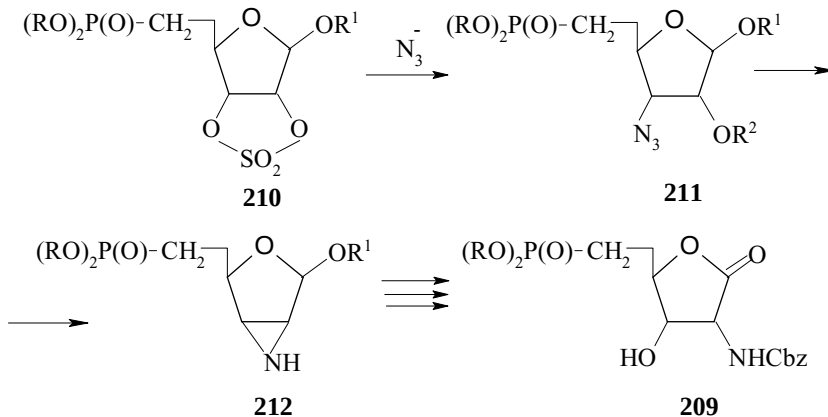


1.4 Синтез соединений, в которых гидроксил и аминная группа находятся в боковой цепи R³ (IV тип)

Соединение (207), которое получается фосфорилированием нуклеозида (208) с последующей циклизацией, можно отнести к пятому типу, т.к. гидроксил и N(III) находятся в одном заместителе, причём, атом азота входит в состав гетероцикла [137].

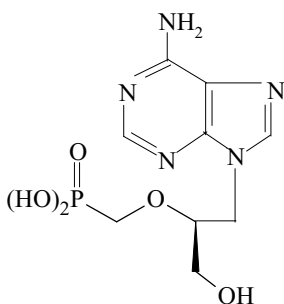


Синтез веществ, в которых гидроксил и аминная группа находятся в циклической цепи, связанной с родоначальной структурой (209), осуществлен первичным раскрытием циклического сульфата (210) и через стадии образования азида (211) и азиридина (212) [138].

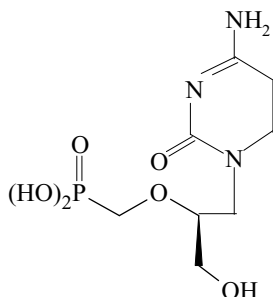


К данному типу можно отнести также фосфоновые кислоты, в которых гидроксильная группа и пиримидиновые и пуриновые основания находятся во фрагменте простого эфира [139-140]. Особо следует отметить (S)-9-[3-гидрокси-2-фосфонилметоксипропил]аденин (HPMPA), (S)-1-[3-гидрокси-2-фосфонилметоксипропил]цитозин (HPMPC), (S)-9-[3-гидрокси-2-фосфонилметоксипропил]-2,6-диаминопурин (HPMPDAP), (R)-6-[3-гидрокси-2-(фосфонилметокси)пропокси]-2,4-диаминопиримидин (HPMPDAPy), а также моногексадецилоксипропиловый эфир HPMPDAPy-(HDP-HPMPDAPy) и монооктадецил-

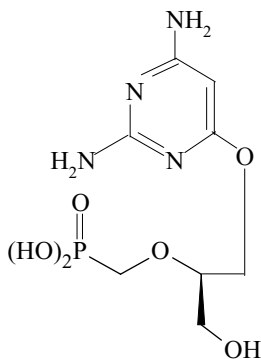
оксиэтиловый эфир НРМС (ОДЕ-НРМРС), которые были широко испытаны на противовирусную активность [Human papillomavirus (HPV), Human herpesvirus-7 (HHV-7), Human herpesvirus-8 (HHV-8), Human adenovirus, Human hepatitis B virus (HBV), Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1), Human immunodeficiency virus-2 (HIV-2) и др.]. Многие из них прошли клинические испытания, показав высокую эффективность в борьбе против многих вирусов.



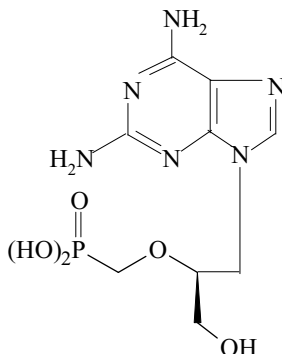
HPMPA



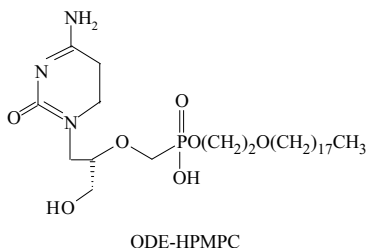
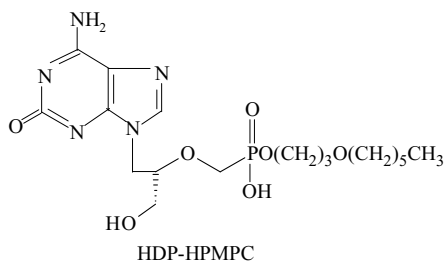
HPMP, (Cidofovir)



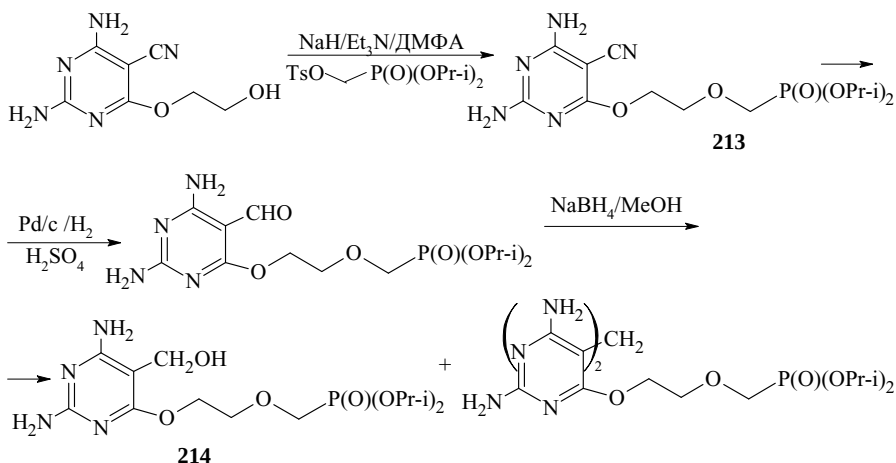
HPMP-DAPy



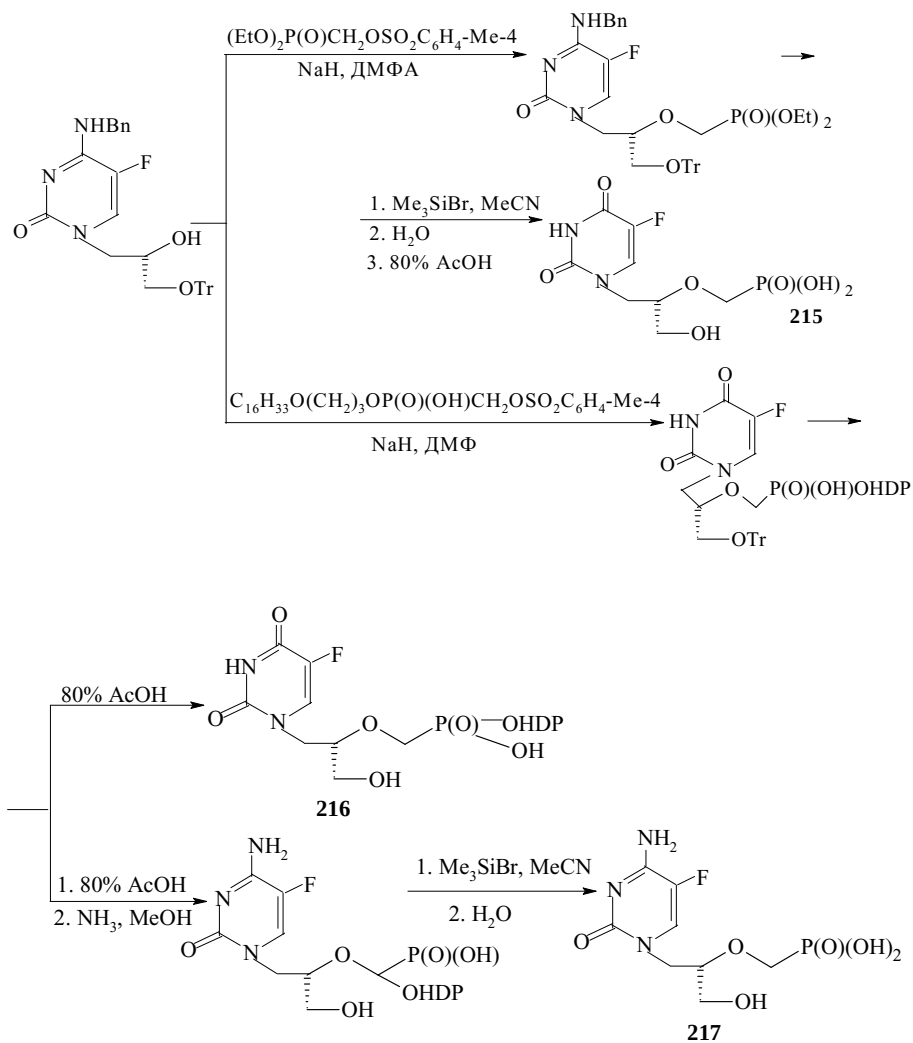
HPMPDAP



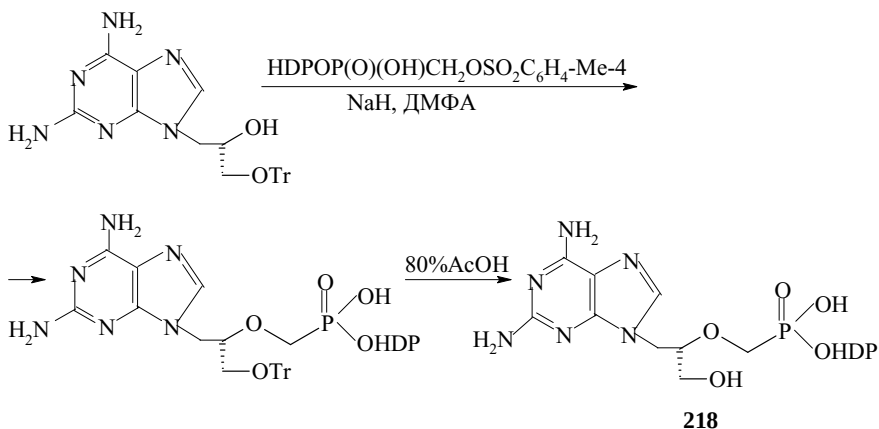
С целью поиска веществ с антивирусной активностью были синтезировано ключевое соединение – 2,4-диамино-5-циано-6-[2-(фосфонометокси)этокси]пиримидин (213) и его различные производные, в том числе содержащие гидроксил (214) [142].



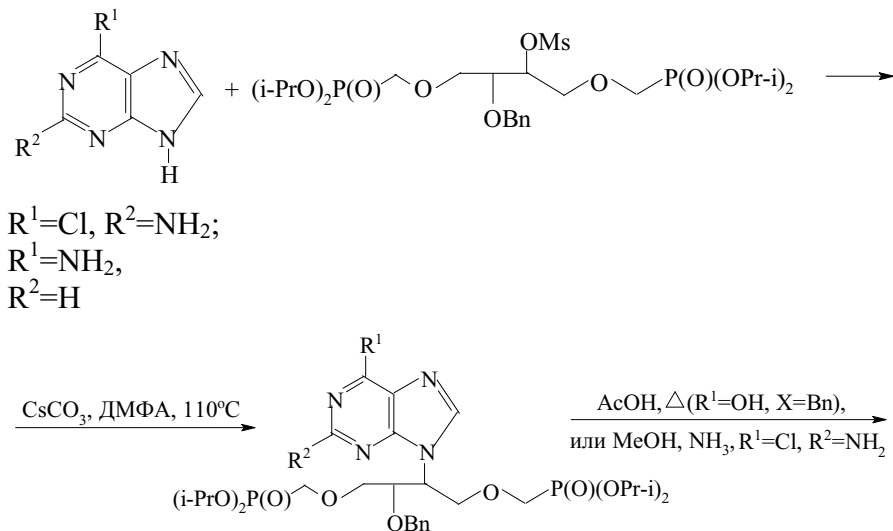
Высокую антивирусную активность проявили ациклические пуриновые и пиримидиновые нуклеозидные фосфовые кислоты (215-217) и их HDP-моноэфиры (218) [143-144], синтезированные по нижеприведенным схемам.

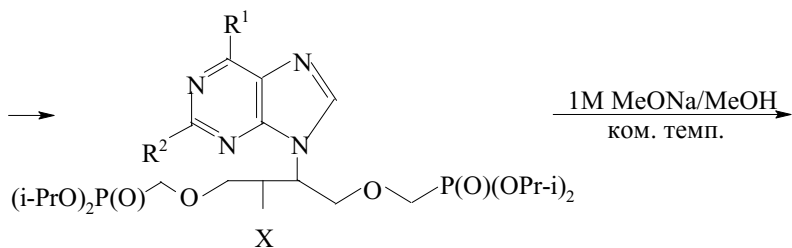


HDP - гексадецилоксипропил

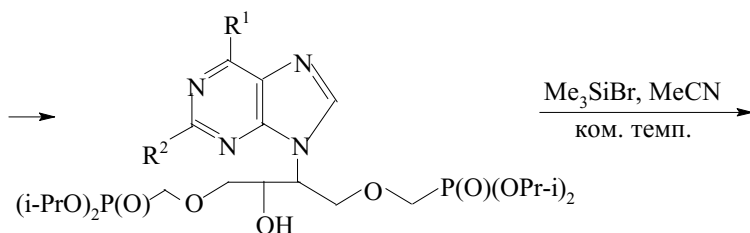


Описаны также пуриновые нуклеозидные дифосфонаты (219-220) и соответствующие им дифосфоновые кислоты (221) [145].

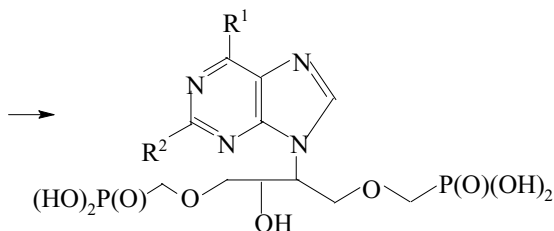




219, $\text{R}^1=\text{OH}$, $\text{X}=\text{OBn}$; $\text{R}^1=\text{NH}_2$, $\text{X}=\text{OH}$; $\text{R}^2=\text{NH}_2$

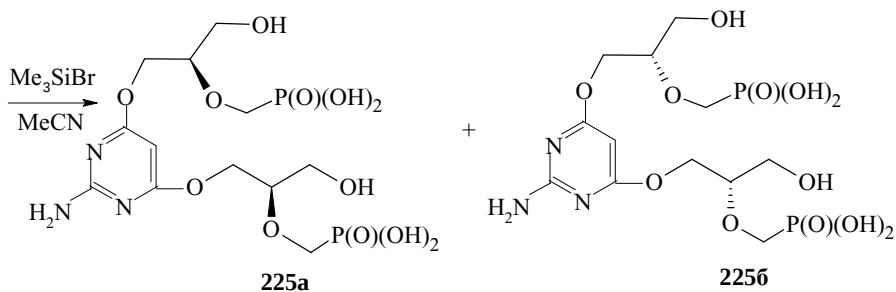
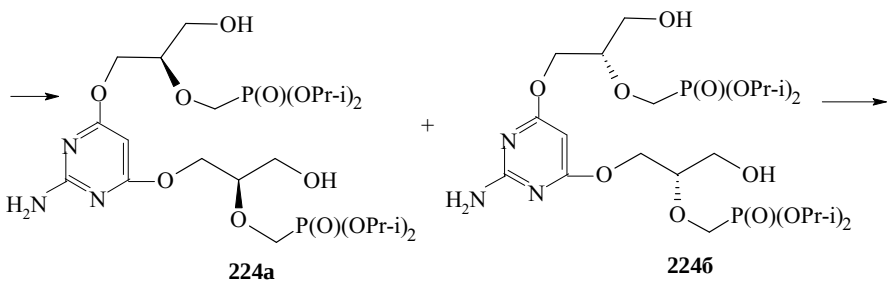
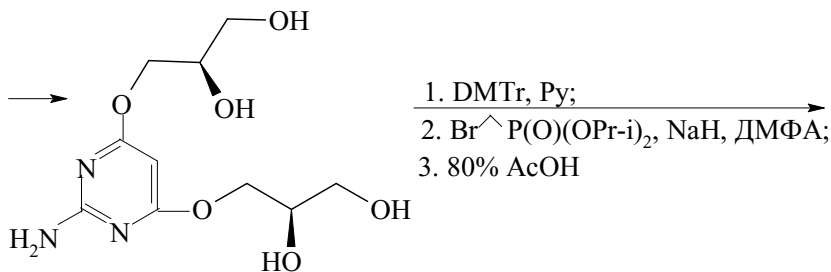
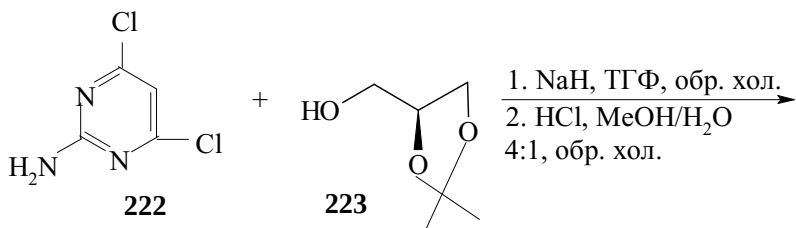


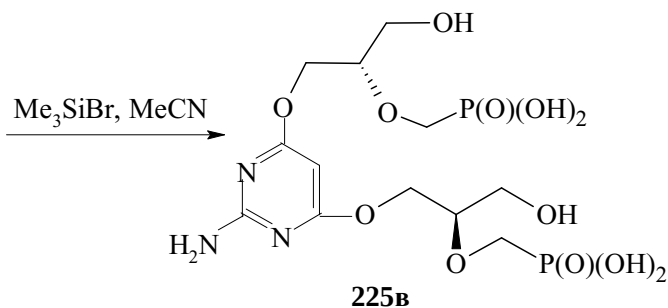
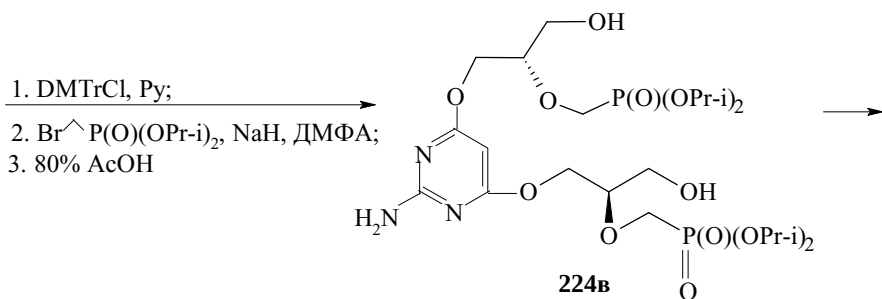
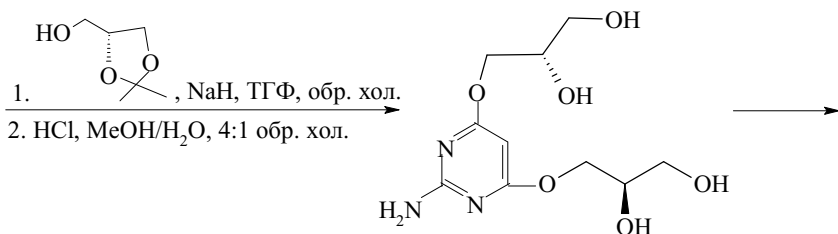
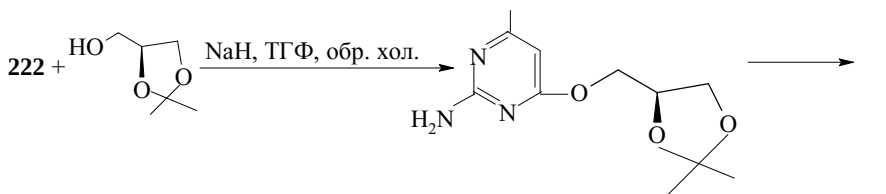
220, $\text{R}^1=\text{NH}_2$, $\text{R}^2=\text{NH}_2$; $\text{R}^1=\text{NH}_2$, $\text{R}^2=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{OH}$, $\text{R}^2=\text{NH}_2$



221, $\text{R}^1=\text{NH}_2$, $\text{R}^2=\text{NH}_2$; $\text{R}^1=\text{NH}_2$, $\text{R}^2=\text{H}$; $\text{R}^1=\text{OH}$, $\text{R}^2=\text{NH}_2$

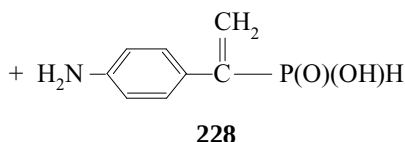
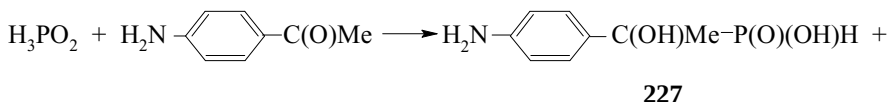
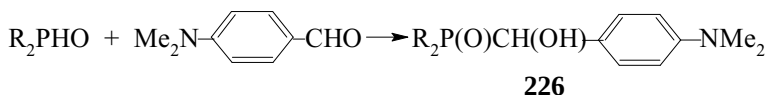
Совсем недавно, исходя из 2-амино-4,6-дихлорпиримидина (222) и (S)- и (R)-1,2-изопропилиденглицеринов (223а-б), были синтезированы 2-амино-4,6-бис[(диизопропоксифосфорилметокси)алкокси] – (224а-в) и 2-амино-4,6-бис[(дигидроксифосфорилметокси)алкокси]пиримидины (225а-в) [146].



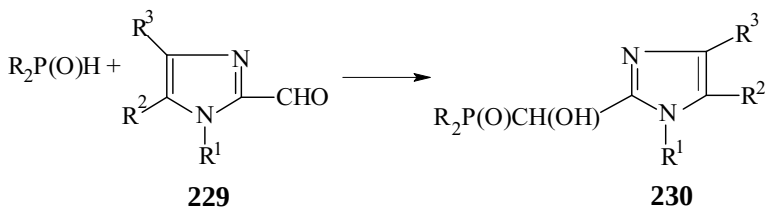


1.5 Синтез соединений, в которых гидроксил связан с родоначальной структурой, а аминогруппа находится в боковой цепи R² (V тип)

Вещества, содержащие аминную группу в боковой цепи, связанной с родоначальной структурой (226-227), были получены взаимодействием ароматических альдегидов и кетонов [147-148] с гидрофосфорильными соединениями. В случае гипофосфористой кислоты наряду с продуктом присоединения (227) образуется неопределенное соединение (228).



Рассматривая атомы азота имидазольного кольца как находящиеся в заместителе, связанном с родоначальной структурой, соединения (230) условно можно отнести к пятому типу. Они синтезированы реакцией гидрофосфорильных соединений с гетероциклическими альдегидами (229) по схеме реакции Абрамова [149-150].



R = Me, Ph, Bn.

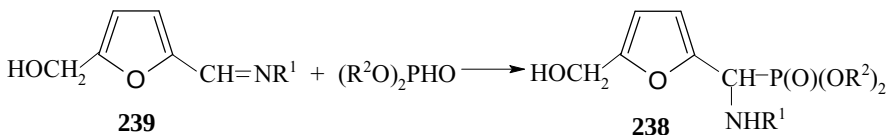
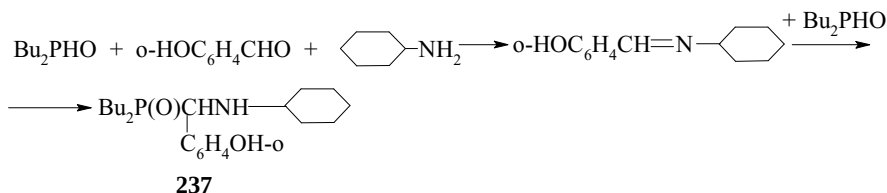
COCOP(=O)(OC)OC1CCCN1C(=O)OC(C)(C)C(C)(C)C>>COCOP(=O)(OC)OC1CCCN1C(O)OC(C)(C)C(C)(C)C

По вышеизложенному принципу соединения (232), (234) и (236) также можно отнести к пятому типу. Вещество (232) было синтезировано взаимодействием карбоновой кислоты (233) с фосфористой кислотой и трёххлористым фосфором [152], а соединение (236) – по реакции Абрамова из соответствующего альдегида (235). Два эпимера продукта (234) были разделены с помощью препаративной хроматографии, а затем были превращены в стереоизомерные кислоты (236) [153].



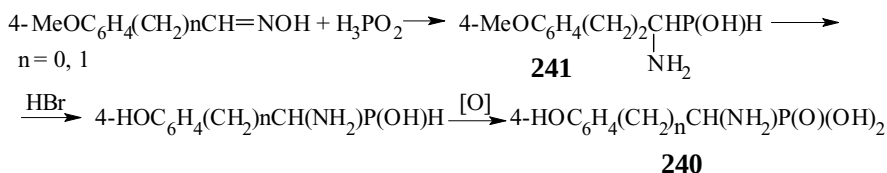
1.6 Синтез соединений, в которых аминогруппа связана с родоначальной структурой, а гидроксил находится в боковой цепи R³ (VI тип)

Соединения (237-238) с гидроксильной группой в боковой цепи, связанной с родоначальной структурой, образуются при «иминном» механизме реакции Кабачника-Фильдса в системе салициловый альдегид–циклогексиламин–дибутилфосфористая кислота [7] и при присоединении диалкилфосфитов к имину (239) [154].

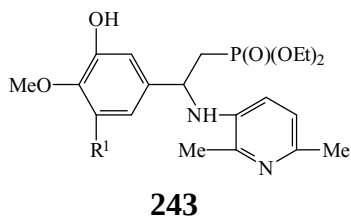
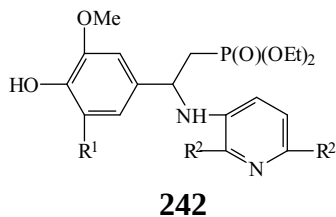


Когда имин (239) хиральный, вещества (238) образуются в виде двух диастереоизомеров в соотношении 2:1.

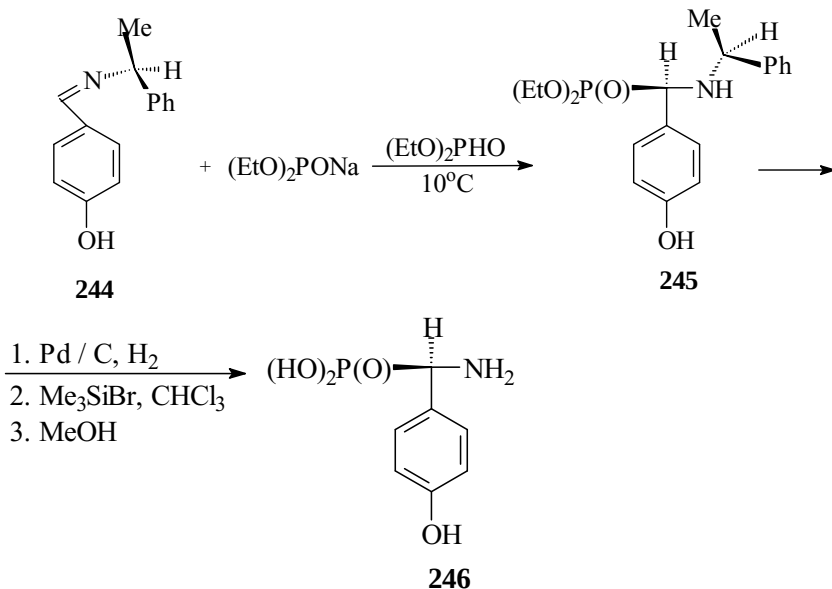
Вещества (240), аналогичные соединению (237), были получены реакцией альдоксимов с H₃PO₂ с последующим гидродеметилением и окислением продукта взаимодействия (241) [155].



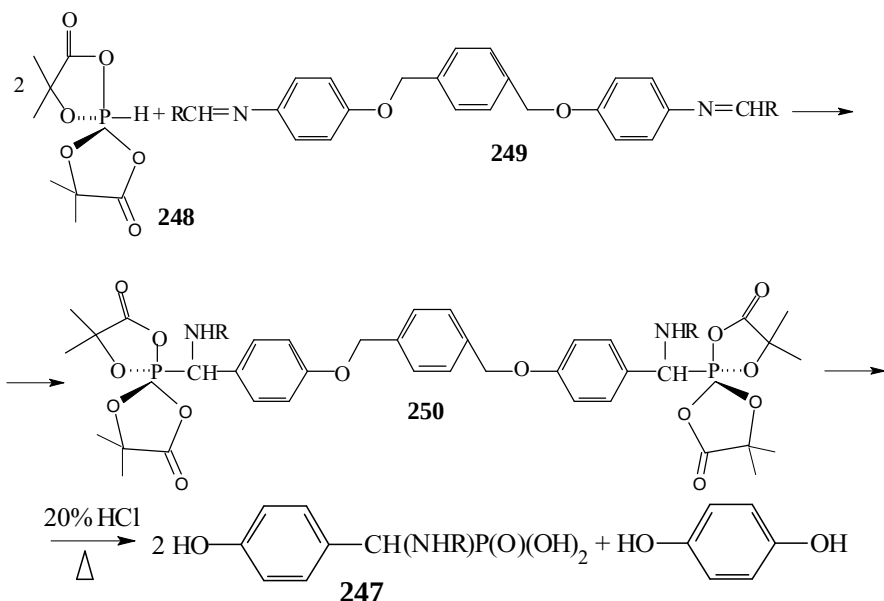
Аналогичные же вещества (242-243) описаны в патенте [156]. Они были синтезированы в трехкомпонентной системе по реакции Фильдса-Кабачника.



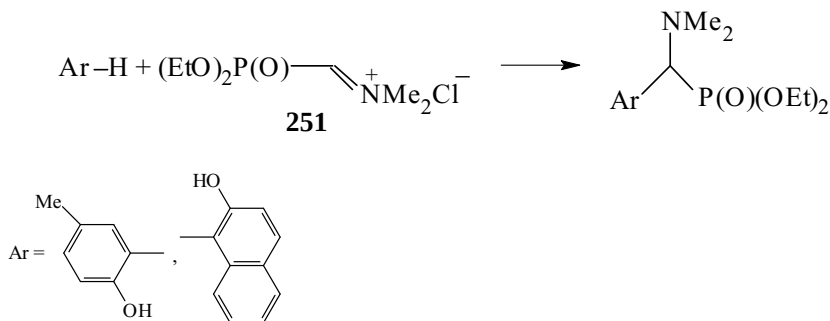
Реакцией избытка диэтилфосфита-Na с энантиомерным имином (244), содержащим гидроксил в ароматическом ядре, был синтезирован α -аминофосфонат (245) с выходом 98% и 95% диастереоизомерным избытком [157]. Удалением фенилэтильной группы и деалкилированием эфирных групп соединение (245) было трансформировано в α -аминофосоновую кислоту (246).



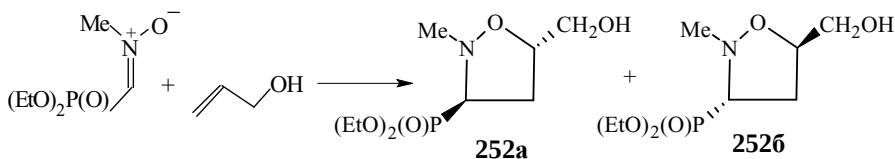
Описан оригинальный способ синтеза соединений (247): гидрофосфоран (248) присоединяется к диимину (249). Образовавшийся продукт (250) подвергается гидролизу [158].



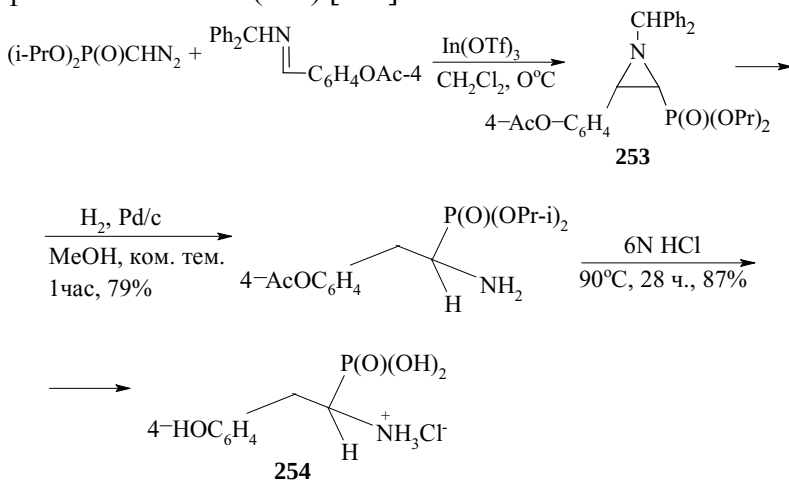
Фосфорилированная соль иминия (251) взаимодействует с аренами, имеющими электронодонорные заместители, в том числе гидроксил [82].



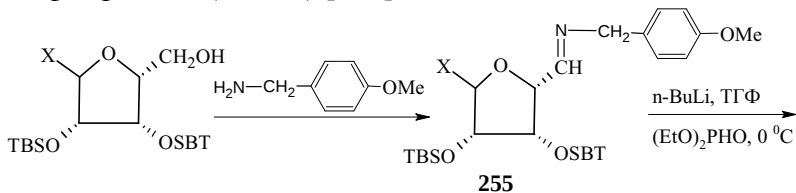
Соединения (252), в которых N(III) непосредственно входит в родоначальную структуру (в гетероцикл) синтезированы циклоприсоединением фосфорилированных нитронов к аллиловому спирту [159].



Каталитическим азиридинованием диизопропилдiazо-метанфосфоната и N-Bzhимина 4-ацетоксибензальдегида были синтезированы *цис*- и *транс*-азиридин-2-фосфонаты (253), которые гидрированием и последующим гидролизом были переведены в гидрохлорид 1-амино-2-(4-гидроксифенил)этил-фосфоновой кислоты (254) [160].



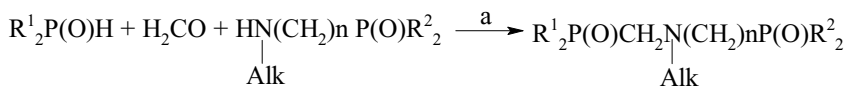
Фосфорилированием имида (255) был синтезирован аминфосфонат (256), который через стадию образования гидразона был превращен в аминфосфоновую кислоту (257). Аналогично, из имида (258) были получены стереоизомерные аминфосфонаты (259а-б) [161].



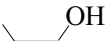


2 Методы синтеза аминфосфорильных соединений с другими дополнительными характеристическими группами

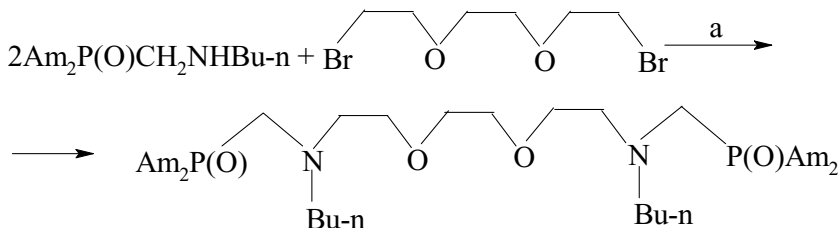
2.1 Аминфосфорильные соединения со второй фосфорильной группой



$n=1$, $R^1 = R^2 = \text{Hex, BuO, AmO}$; $R^1 = \text{Oct}$, $R^2 = \text{BuO}$; $R^2 = \text{Hex}$, $R^1 = p\text{-Tol}$;

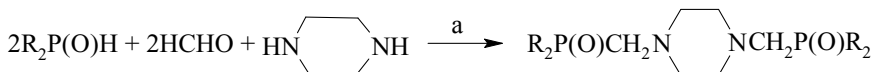
$\text{Alk} = \text{Bu, Oct}$, 

$n=3$, $R^1 = \text{Oct}$, $R^2 = i\text{-PrO}$, $\text{Alk}=\text{Bu-n}$, а, толуол, n-TCK, Δ [11, 18, 162]



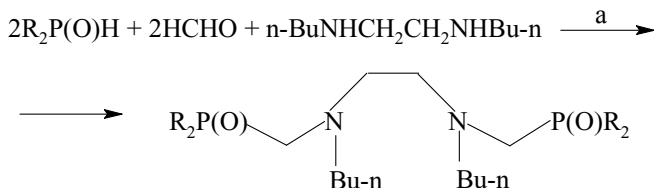
а, K_2CO_3 , ДМФА

[162]



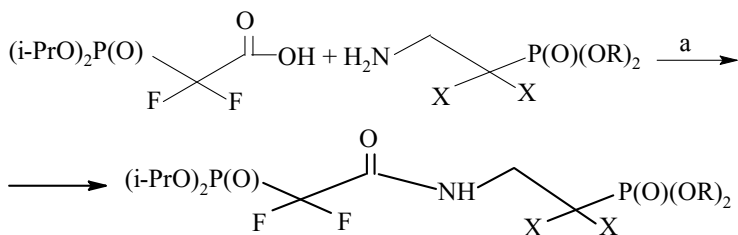
$R = \text{AmO, Hex}$, а, n-TCK, Δ

[163]



$R = \text{Ph, OctO}$, а, n-TCK, Δ

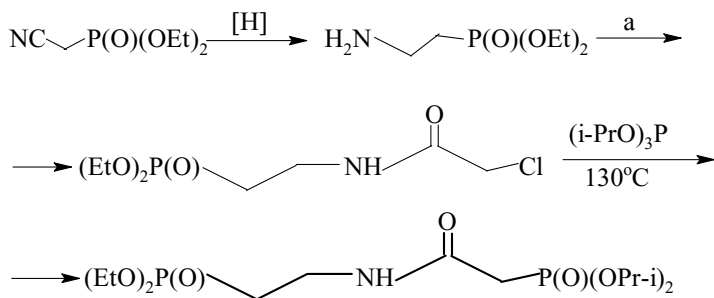
[162-163]



X=H, R=Et; X=F, R=i-Pr

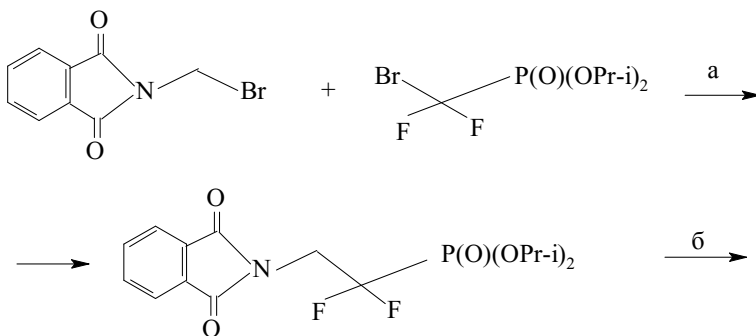
a, 1-(ClCH₂CO)₂O, CH₂Cl₂, 2-Et₃N, CH₂Cl₂

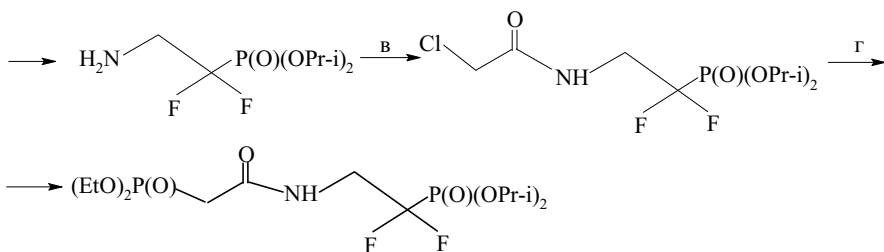
[164]



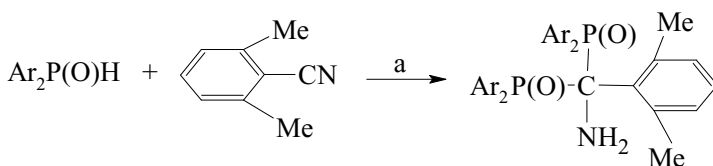
a, (ClCH₂CO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂

[164]





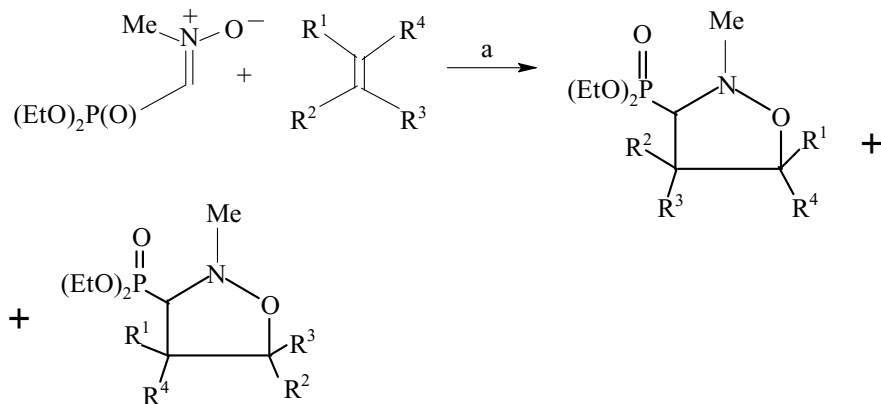
a, Zn, CuBr; б, NH₂NH₂, H₂O, n-TCK; в, (ClCH₂CO)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂; г, (EtO)₃P, 130°C [164]



Ar=Ph, 4-CF₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

a, (5 моль%) Rh(PPh₃)₃Hal

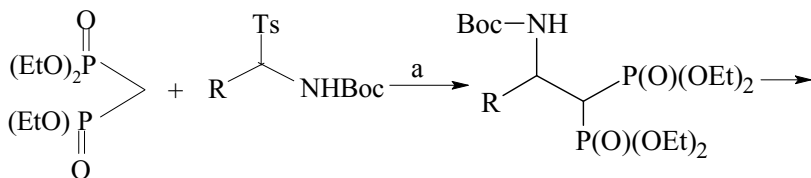
[165]



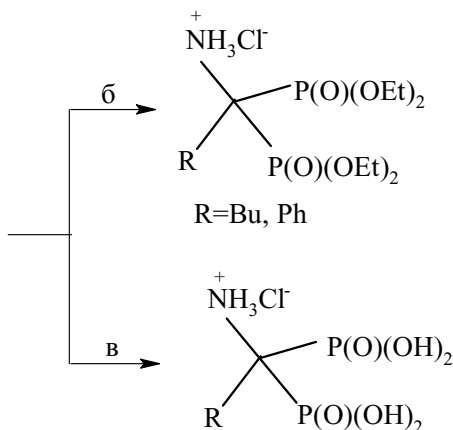
R¹=R²=H, R³+R⁴=CH₂P(O)(Ph)CH₂, P(O)(Ph)CH₂CH₂; R¹=R⁴=P(O)(OEt)₂, R²=R³=H; R¹=P(O)(OEt)₂, R²=R³=H, R⁴=COOEt.

a, толуол, 60°C

[166]



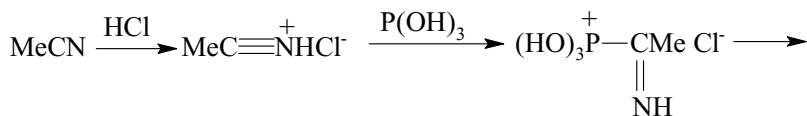
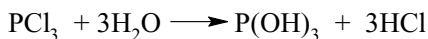
R=Me, i-Pr, n-Bu, c-Hex, 2-furyl, Ph, 3-Py, 1-Naphthyl

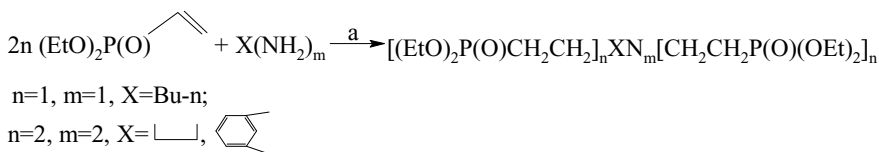
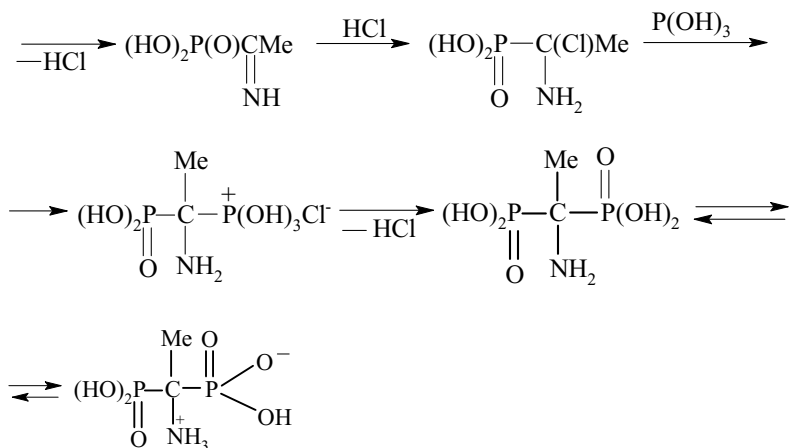


R=Me, Ph, 1-Naphthyl

а, NaH, -10÷-20°C, ТГФ, 3 часа; б, 3.5М НСl в EtOH, комн. темп., 1 ч.;
в, НСl водн.,обр. хол., 10 ч [167]

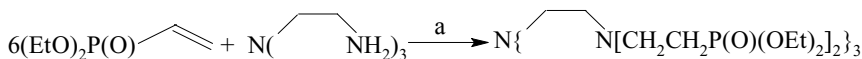
К смеси PCl_3 и MeCN при сильном перемешивании и охлаждении льдом добавляют H_2O при 5–20°C. Смесь перемешивают при 20 °C в течение 3 часов. Продукт отфильтровывают на следующий день [168].





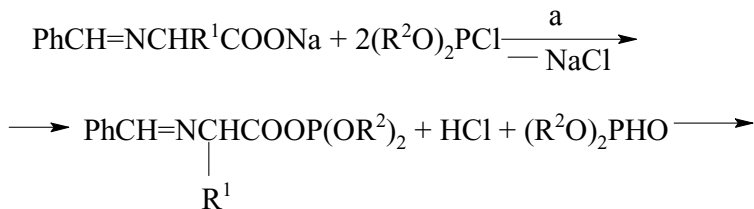
a, H₂O, комн. темп., 72 ч.

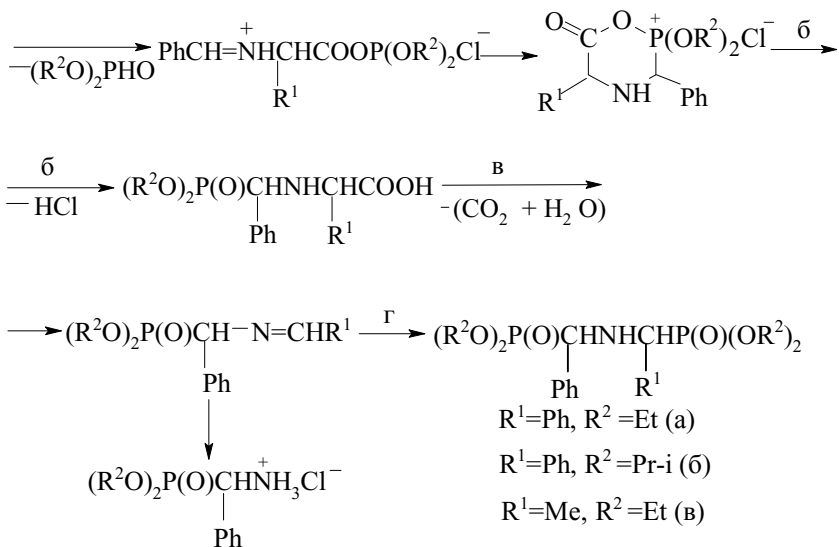
[169]



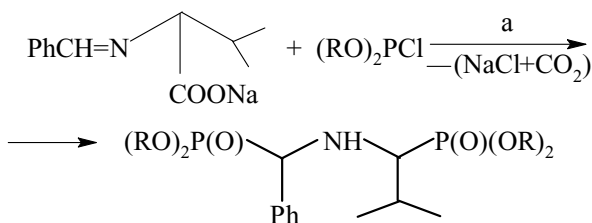
a, H₂O, 96 ч., комн. темп.

[169]

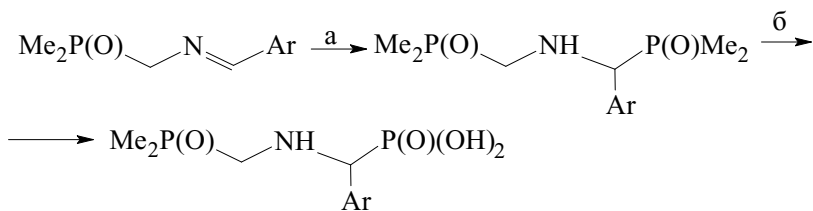




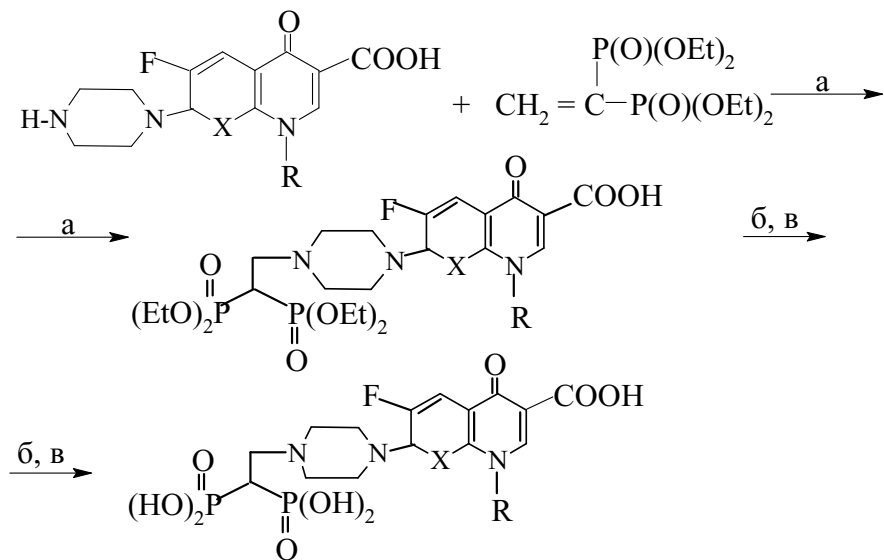
H_2O ; δ , H_2O ; B , $[O]$; Γ , $(R^2O)_2PHO$, H^+ ; Δ , H_2O , HCl [170] ^{a,}



$R=Et$ (a), $i-Pr$ (б) (в виде диастереоизомеров) [171]



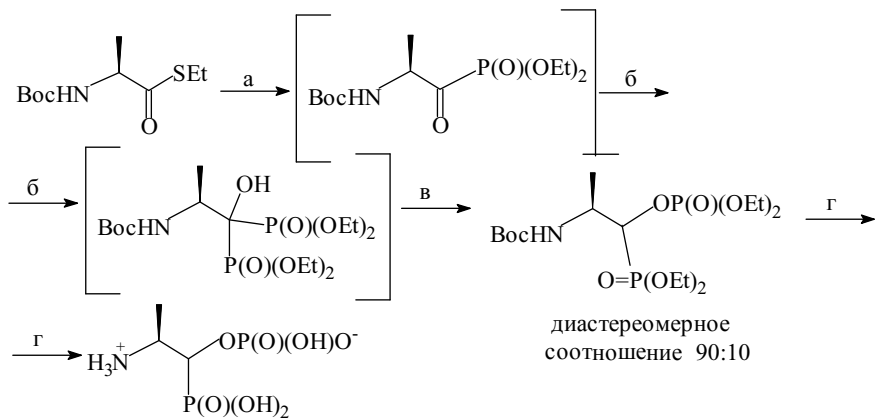
a, $(MeO)_2PHO$, Δ ; δ , H_2O , H^+ [172]



X=CH₂, R=Et (**a**); X=NH, R=Et (**б**); X=CH₂, R-cyclopropyl (**в**)

a, Et₃N; **б**, Me₃SiBr; **в**, H₂O

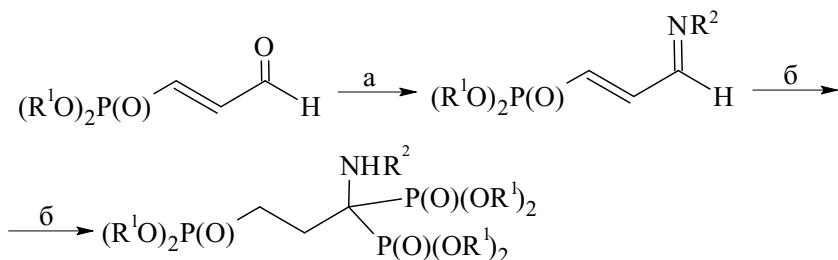
[173]



a, 0.25 экв. T-BuOK, толуол, 0 °C ÷ к.т., 15 мин.; **б**, (EtO)₂PNO;

в, фосфонат-фосфатная перегруппировка; **г**, HCl / MeOH

[174]

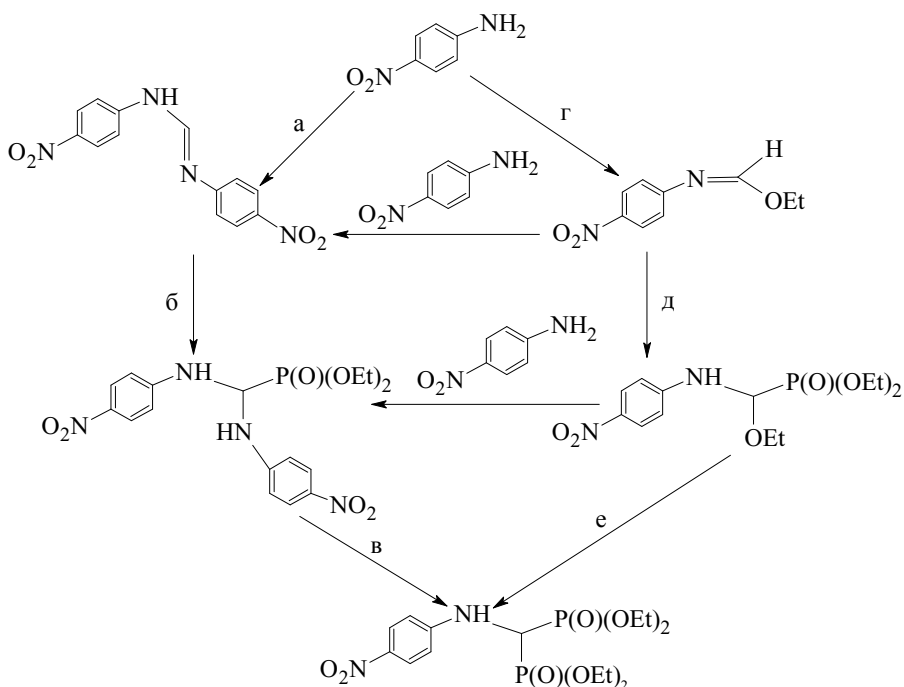


$\text{R}^1 = \text{Me, Et; R}^2 = \text{i-Pr, sec-Bu, t-Bu, c-Hex, Bn}$

a, R^2NH_2 , MgSO_4 , CH_2Cl_2 , к.т., 3-4 часа; б, $(\text{R}^1\text{O})_2\text{POSiMe}_3$, H_2SO_4 ,

к.т. или MW (80°C), CH_2Cl_2

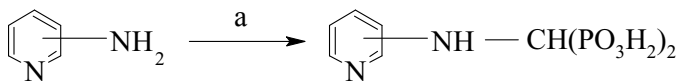
[175]



a, HC(OEt)_3 , 2:1, 8 ч.; б, $(\text{EtO})_2\text{P(O)H}$, 1:3, 6 ч.; в, $(\text{EtO})_2\text{PHO}$, 1:3, 8 ч.;

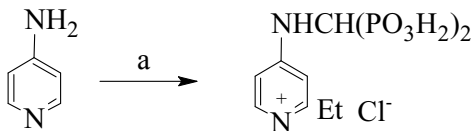
г, HC(OEt)_3 , 1:5, 0.5 ч.; д, $(\text{EtO})_2\text{PHO}$, 1:1, 2 ч., е, $(\text{EtO})_2\text{PHO}$, 1:3, 4.5 ч.

[176]



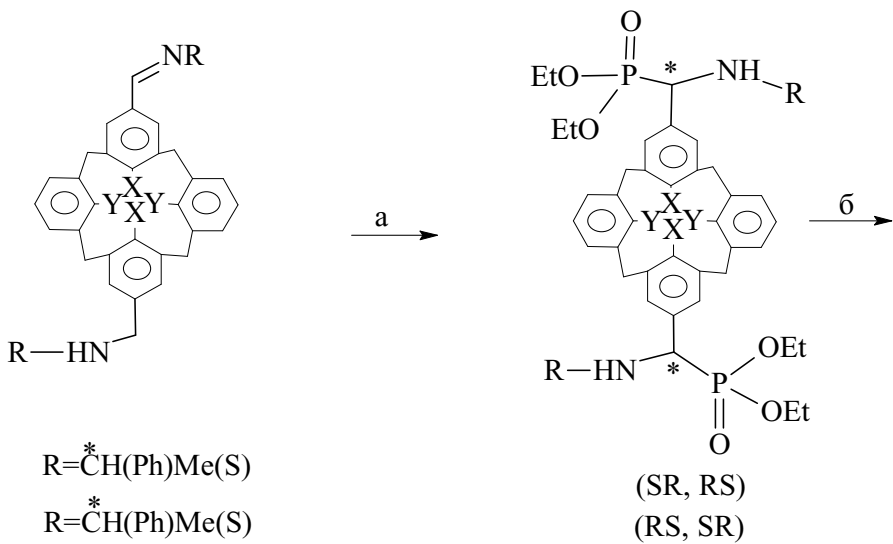
пиридинамин-2
или -3

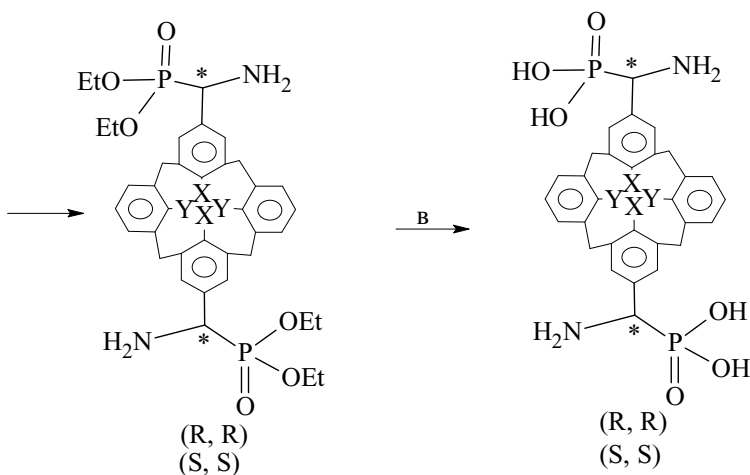
a, 1.HC(OEt)₃, HP(O)(OEt)₂, 2.H₂O / HCl



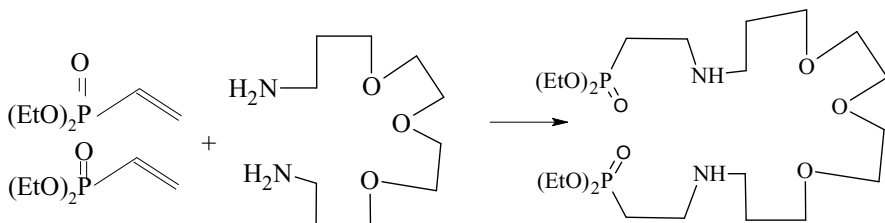
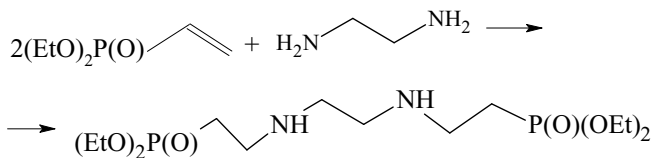
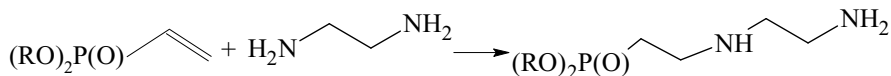
a, 1.HC(OEt)₃, HP(O)(OEt)₂, 2.H₂O / HCl

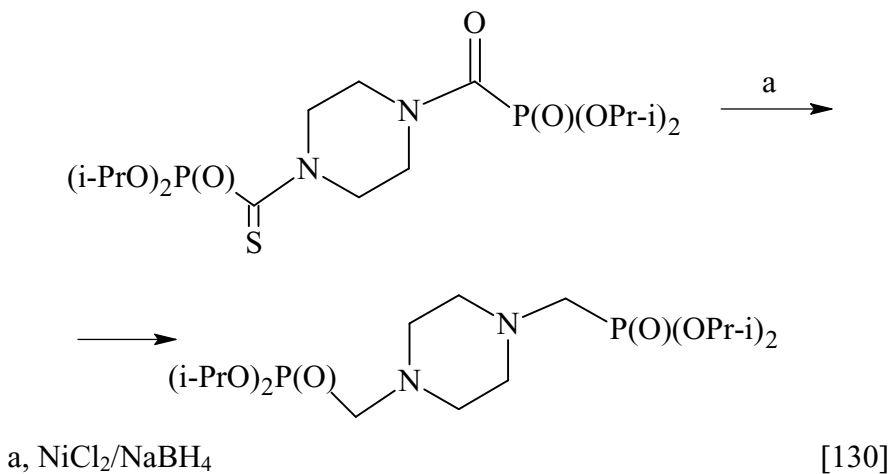
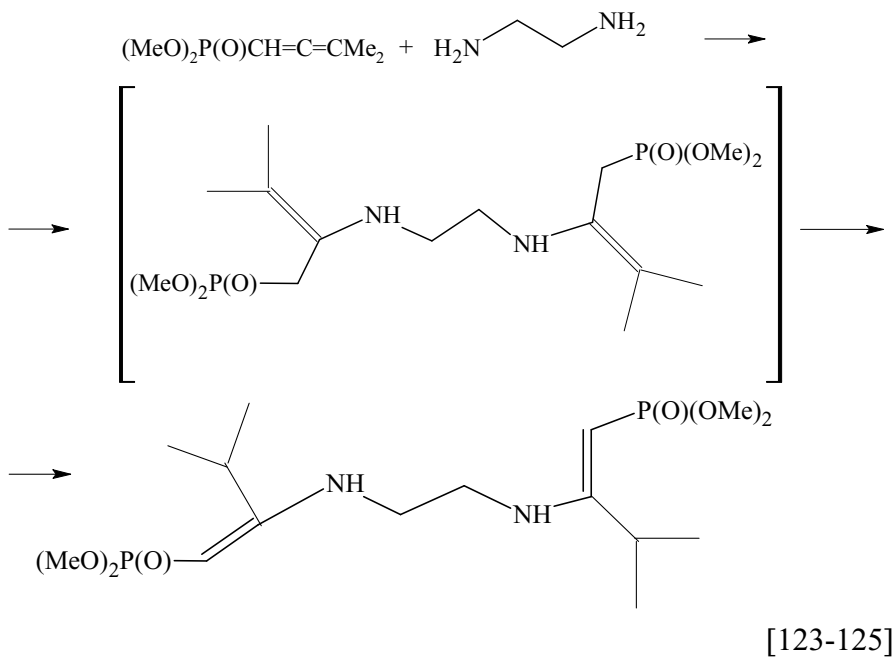
[176]

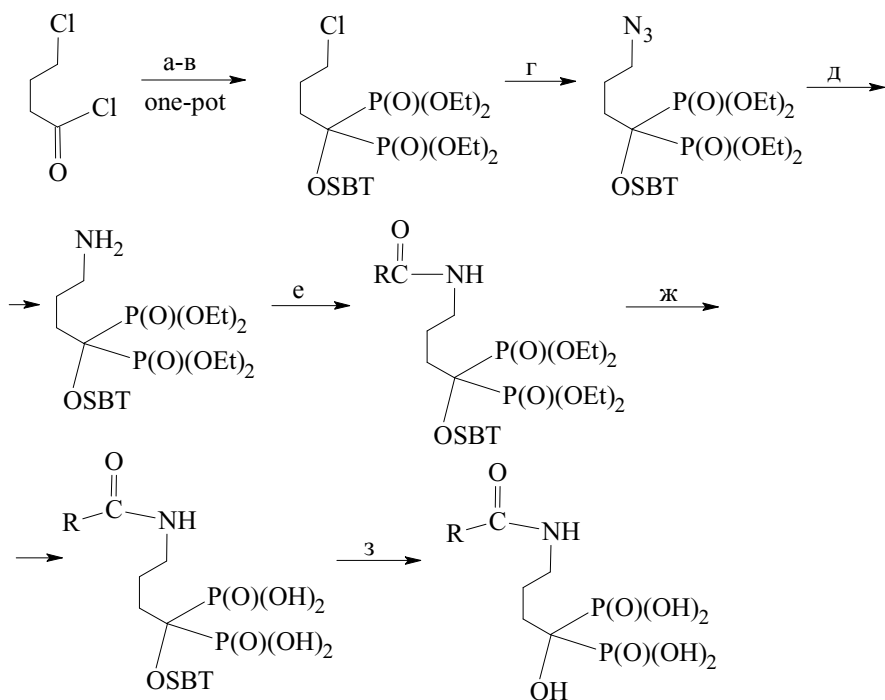




a, (EtO)₂PHO, Na; $\mathbf{\bar{6}}$, H₂, Pd(C); B, 1-Me₃SiBr, 2-MeOH [157]

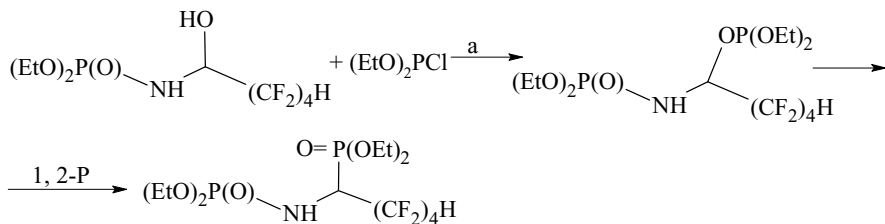






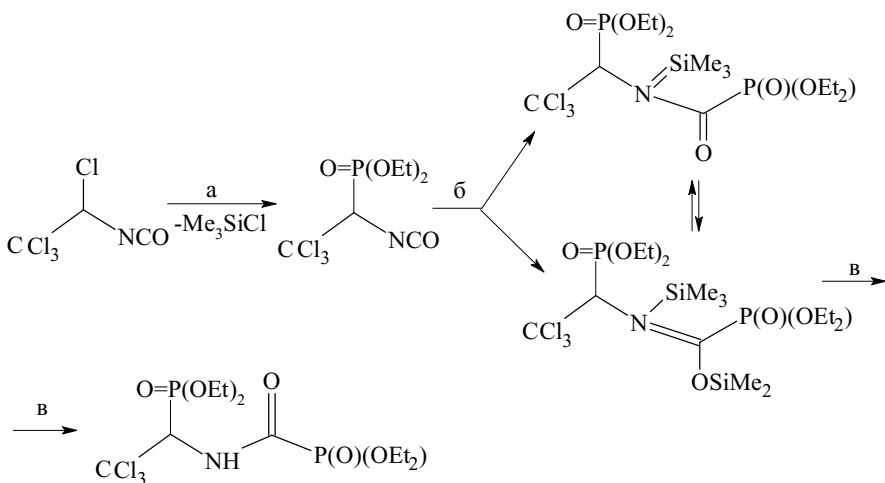
R=n-C₁₃H₂₇, Me, Cbz

а, P(OEt)₃, 0 °C; б, HOP(OEt)₂, DMAP, CH₂Cl₂, к.т., 1 час; в, TBSCl, 15 часов, 45% (три стадии, one-pot); г, NaN₃, ДМАФ, 75°C, 2 часа, 82%; д, Pd-C, 50 psi, H₂, EtOAc, 15 часов, >99%; е, RCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂; ж, TMSI, MeCN, затем MeOH, 90%; з, TBAF, ТГФ, 93% [177]



а, Et₃N

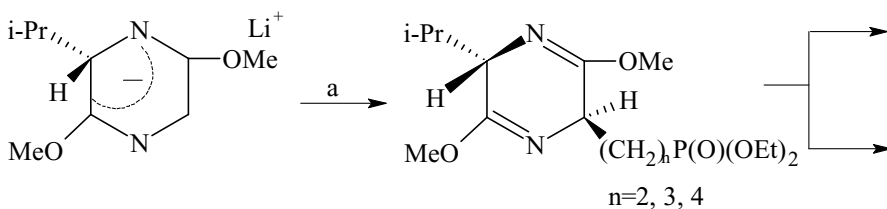
[178]

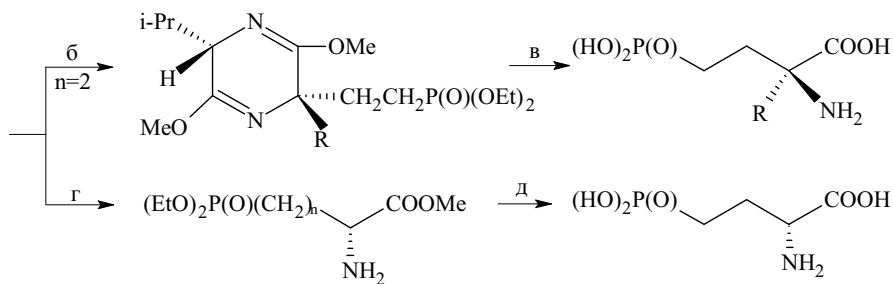


a, $(\text{EtO})_2\text{P(=O)SiMe}_3$, $-2^\circ\text{C} \rightarrow \text{к.т.}$; б, $(\text{EtO})_2\text{P(=O)SiMe}_3$; в, MeOH [179]

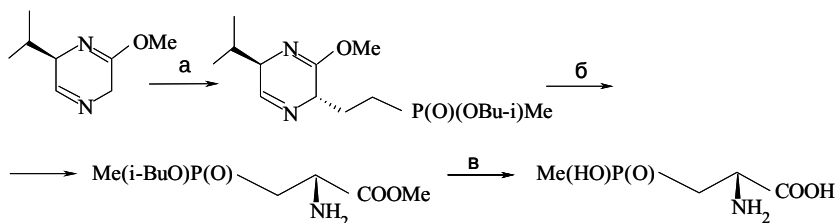
2.2 Аминофосфорильные соединения с карбоксильной, сложноэфирной, амидной группами

Результаты, достигнутые в синтезе фосфорных аналогов аминокарбоновых кислот, были описаны в обзорной работе [180].

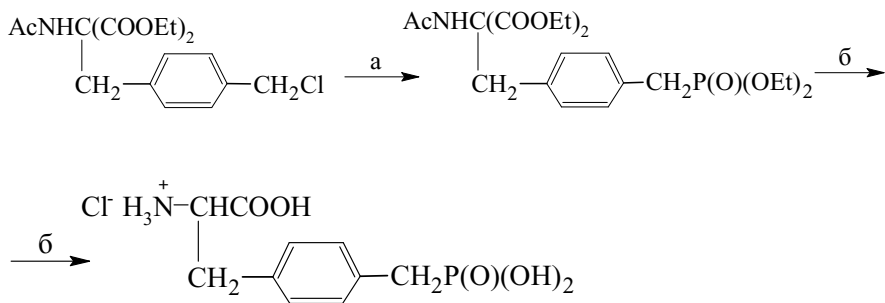




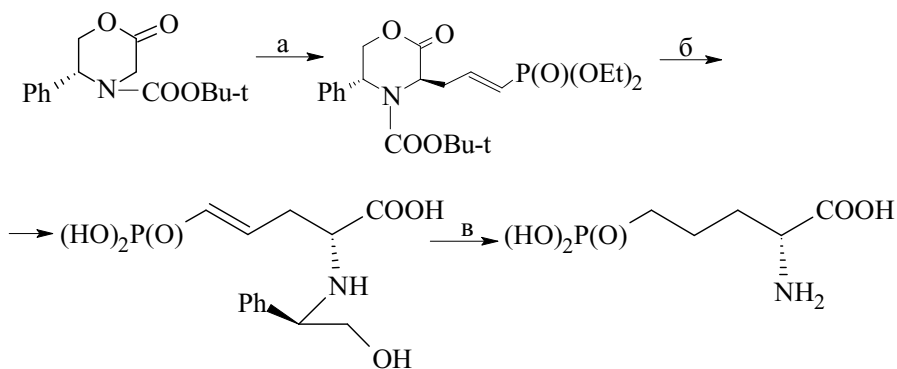
a, $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, n=2, 3, 4; δ , 1-BuLi, 2-RBr; ν , 1-HCl конц, Δ , 2- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ /EtOH;
 γ , 1- H^+ , 2 H_2O , Δ ; Д , 1-HCl, Δ , 2- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ /EtOH [181]



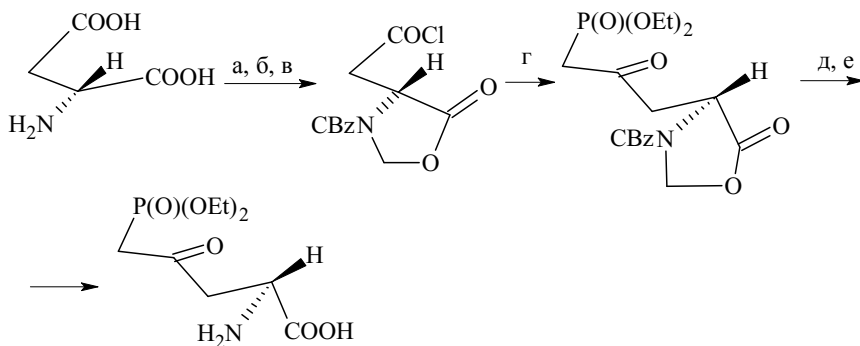
a, 1. n-BuLi / THF / -78°C , 2. $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})\text{Me}(\text{OBu-i})$, 3. H_2O ; δ , 0.25N HCl; ν , 6N HCl, 20°C , 16 часов. [182]



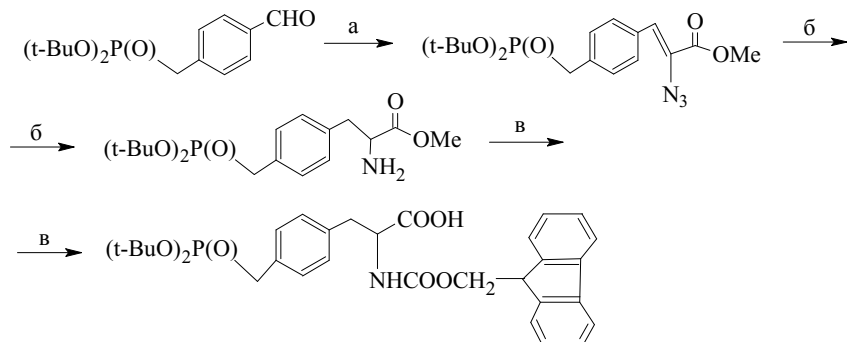
a, $(\text{EtO})_3\text{P}$, Δ ; δ , 1- NaOH, Δ , 2 - HCl, Δ [183]



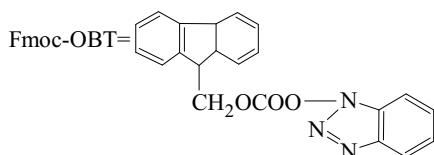
a, 1 – $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NNa}$, 2 – $\text{Br}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$; б, 1 – Me_3SiBr , 2 – 6N HCl ; в, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{C})$ [120]



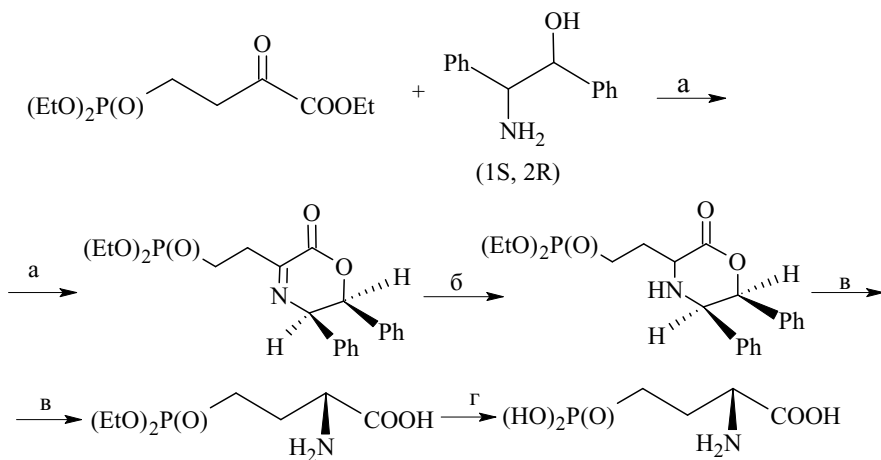
a, CBzCl , NaOH , 93%; б, CH_2O , PTSA, обр. хол., C_6H_6 , 96%; в, SOCl_2 , 100%; г, $[(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{CuI}$, $\text{Et}_2\text{O}/\text{ТГФ}$, -30°C , 37%; д, Me_3SiI ; е, Dowex 50W-X8, 68% [184]



a, $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$, MeONa/MeOH , 2°C , 1 час., 74%; б, $\text{H}_2/10\% \text{ Pd-C}$, MeOH , 89%;
 в, 1-1N NaOH /диоксан, 2- CO_2 , 3-Фмос-ОБТ, комн. темп., ночь, 73%.

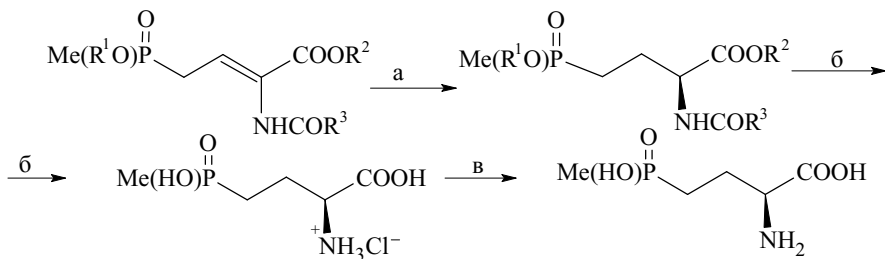


[185]



a, $n\text{-BuOH}$, AcOH , 88%; б, Al-Hg , DME , 0°C , 73%; в, $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOH , 65%;
 r, 1-4N HCl , 2-, EtOH , 66%

[186]

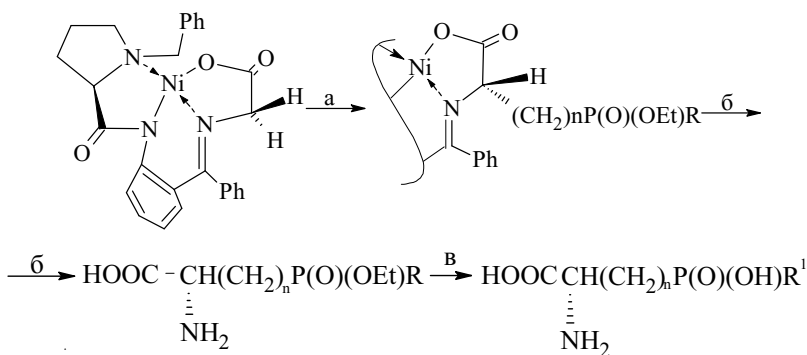


$R^1=R^2=H$, $R^2=Me$, $R^1=R^2=R^3=Me$; $R^1=R^2=Me$, $R^2=H$

a, H_2 / Cat* ; б, HCl; B

Cat* - (R, R)-NORPHOS, (S,S)-CHIRAPHOS

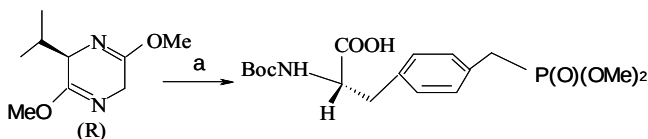
[187]



$n=2, 3$; $R=Me$, OEt ; $R^1=Me$, OH
a, $Br(CH_2)_n P(O)(OEt)R$ или $P(O)(OEt)R/KOH/MeCN$;

б, 2N HCl; B, H_2O

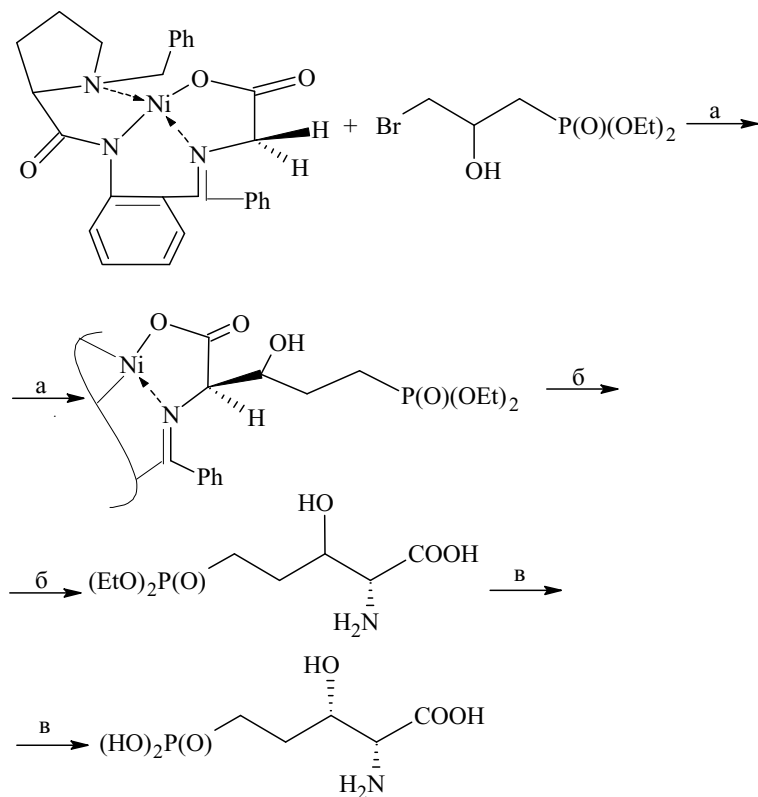
[188-189]



a, 1-n-BuLi/TfΦ/-78°C, 2-Br--P(O)(OMe)₂, 3-0.25N HCl,

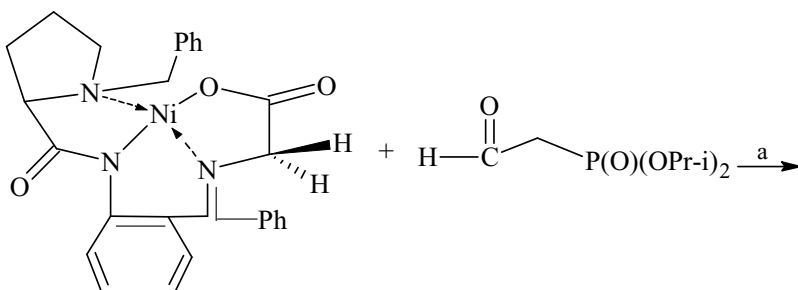
4-BocONSu/Et₃N, 5-1N NaOH

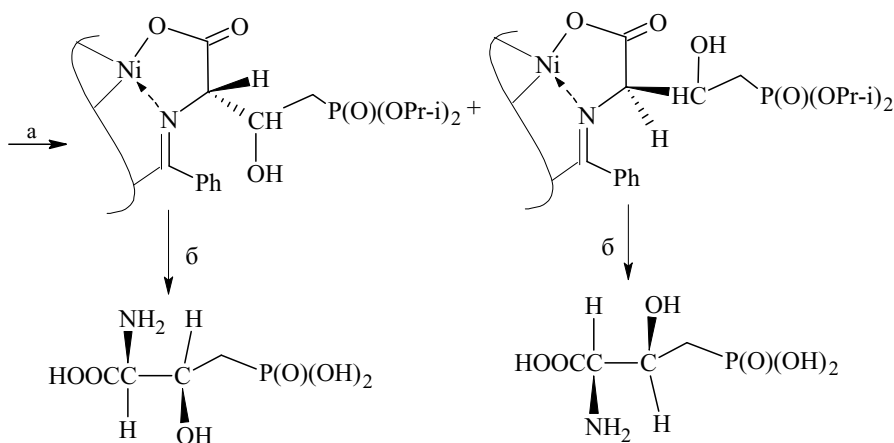
[190]



a, KOH, MeCN; b, 2N HCl/MeOH; B, 6N HCl

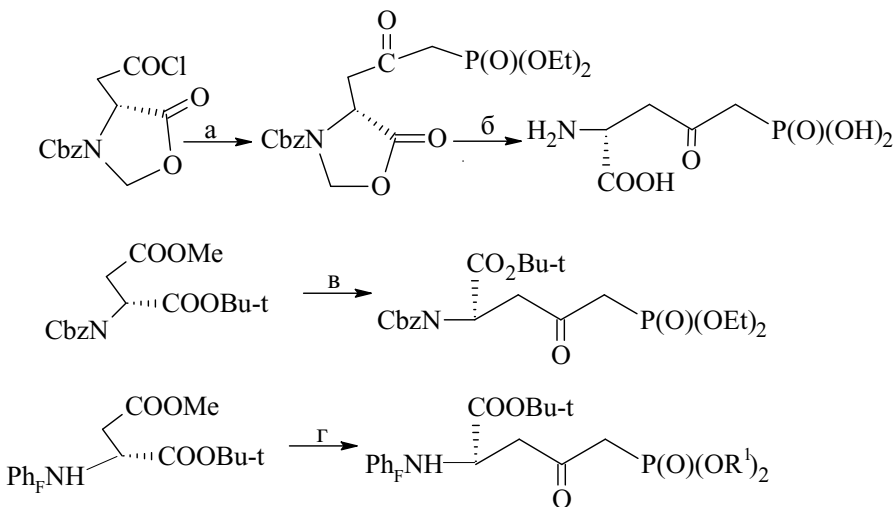
[108]





a , MeONa/MeOH ; б , 2N HCl/MeOH

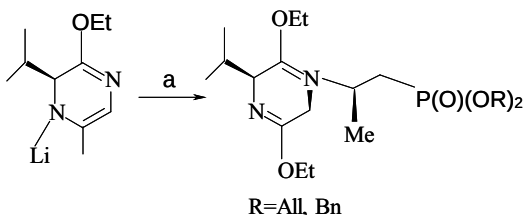
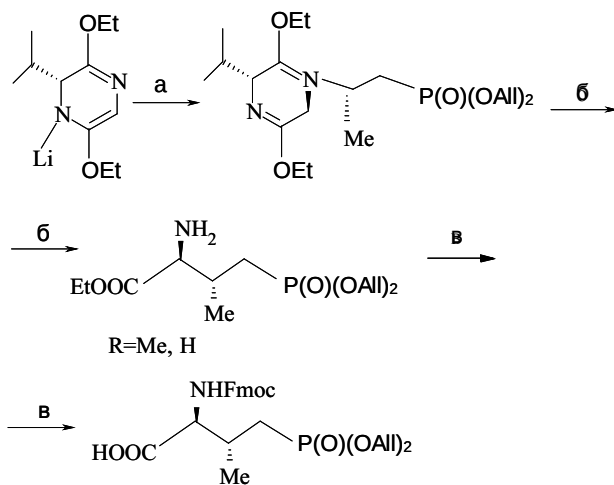
[191]



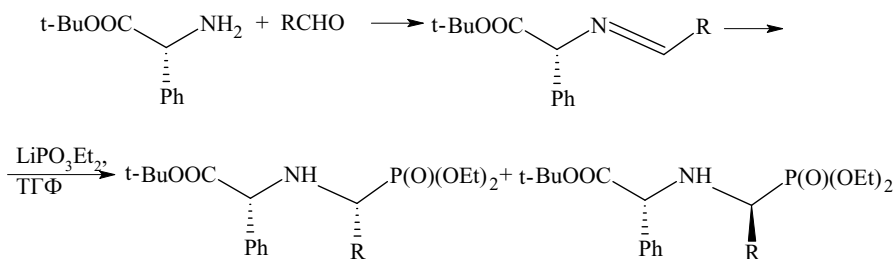
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}$

a , $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{Li}$, CuI , TГФ , $-65^\circ\text{C} -30^\circ\text{C}$, 18 часов; б , 1 – Me_3SiI , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$, 0°C -комп. темп., 4,5 часов, 2 – BIORAD; в , $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{Li}$, TГФ , -78°C ; г , $(\text{R}^1\text{O})_2\text{P(O)CH}_2\text{Li}$, TГФ , -78°C

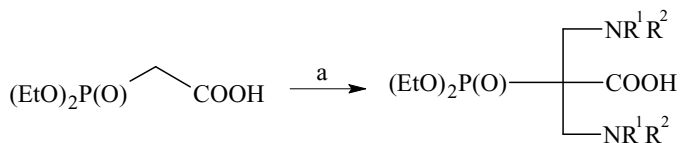
[192]



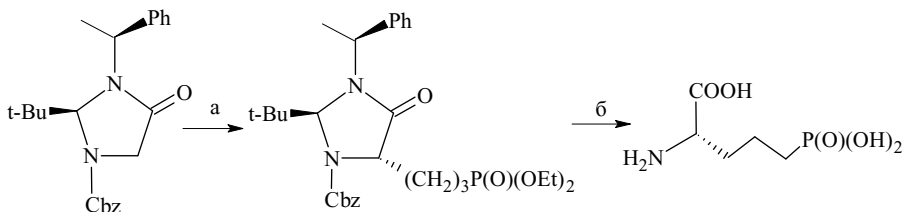
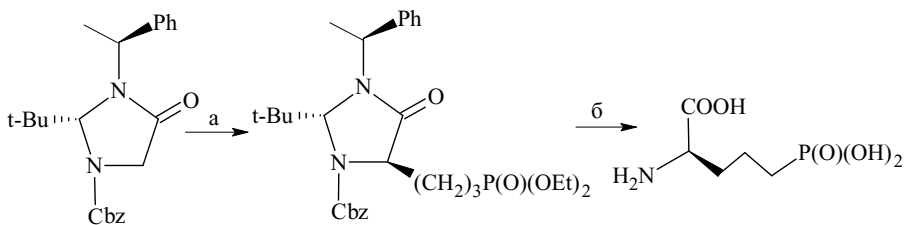
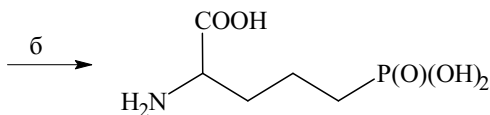
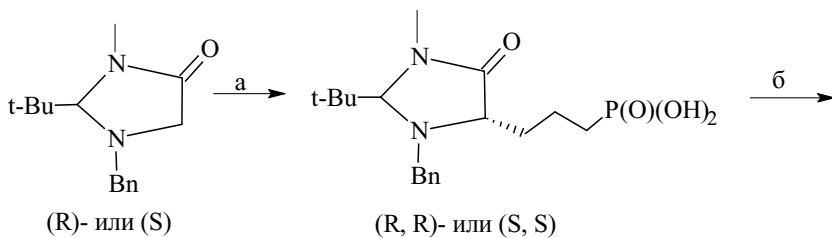
а, $(\text{AllylO})_2\text{P(O)}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Me}$, ТГФ, -78°C , 10 мин., 65-82%; б, 1 – 2.5N HCl, ТГФ/ H_2O , 24 ч., 98%; 2 – Липаза, $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{NaNH}_2\text{PO}_4/\text{LiOH}$, 38°C , 6 дн., 55%; в, Fmoc-O,N-сукцинимид, NaHCO_3 , ацетон/ H_2O 1:1, комн. темп., 14 часов, 75% [193]



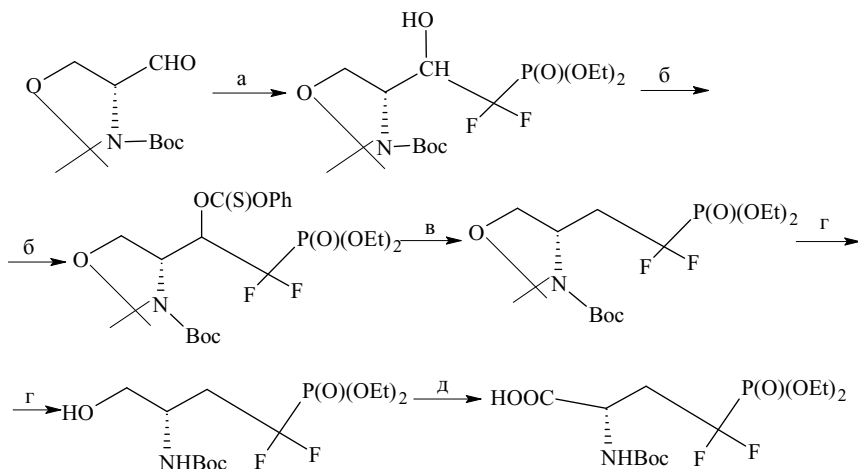
[194]



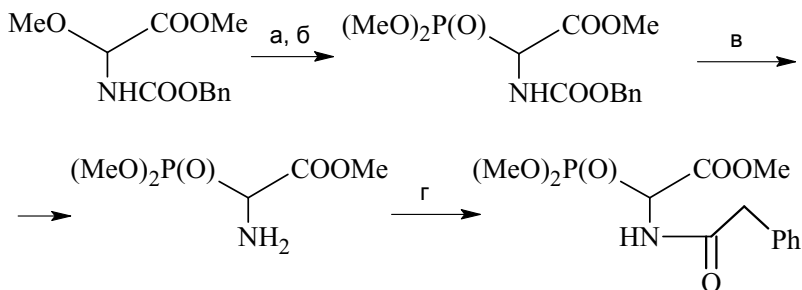
$\text{R}^2=\text{H}$, R^1 a, $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, $(\text{CH}_2\text{O})_n$ [195-196]



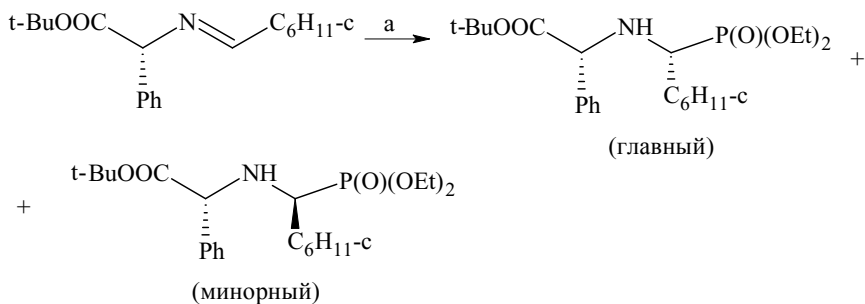
a, 1 – LDA, 2 – $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; б, 6N HCl [197-198]



a, $\text{HCF}_2\text{P(O)(OEt)}_2\text{-LDA/ТГФ}$; б, PhOC(S)Cl -диметиламинопирдин, CH_2Cl_2 ; в, $\text{n-Bu}_3\text{SnH-AlBN}$ /толуол; г, HCl-EtOH ; д, $\text{RuCl}_3\text{-NaJO}_4/\text{CCl}_4\text{-MeCN}$ - фосфатный буфер. [199]

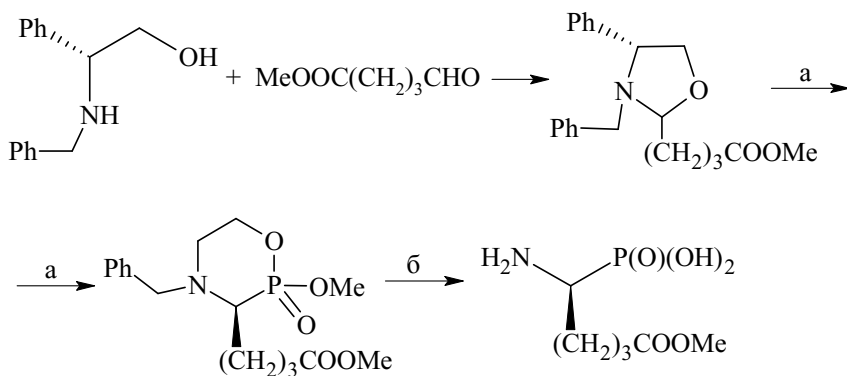


a, PCl_3 ; б, $(\text{MeO})_3\text{P}$; в, H_2 , Pd(OH)_2 , MeOH ; г, PhCH_2COOH , DCC , CH_2Cl_2 [200]



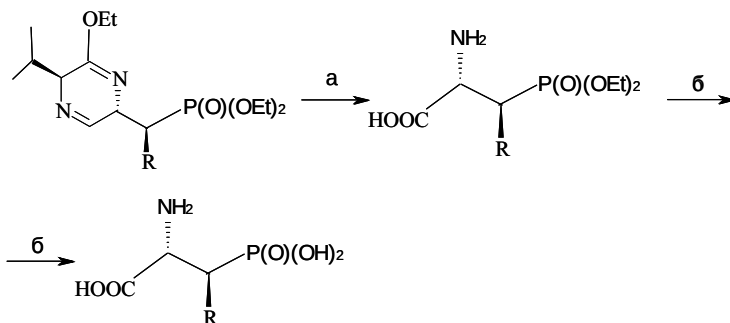
a, (EtO)₂PHO, кат., PhH, 25°C

[201]



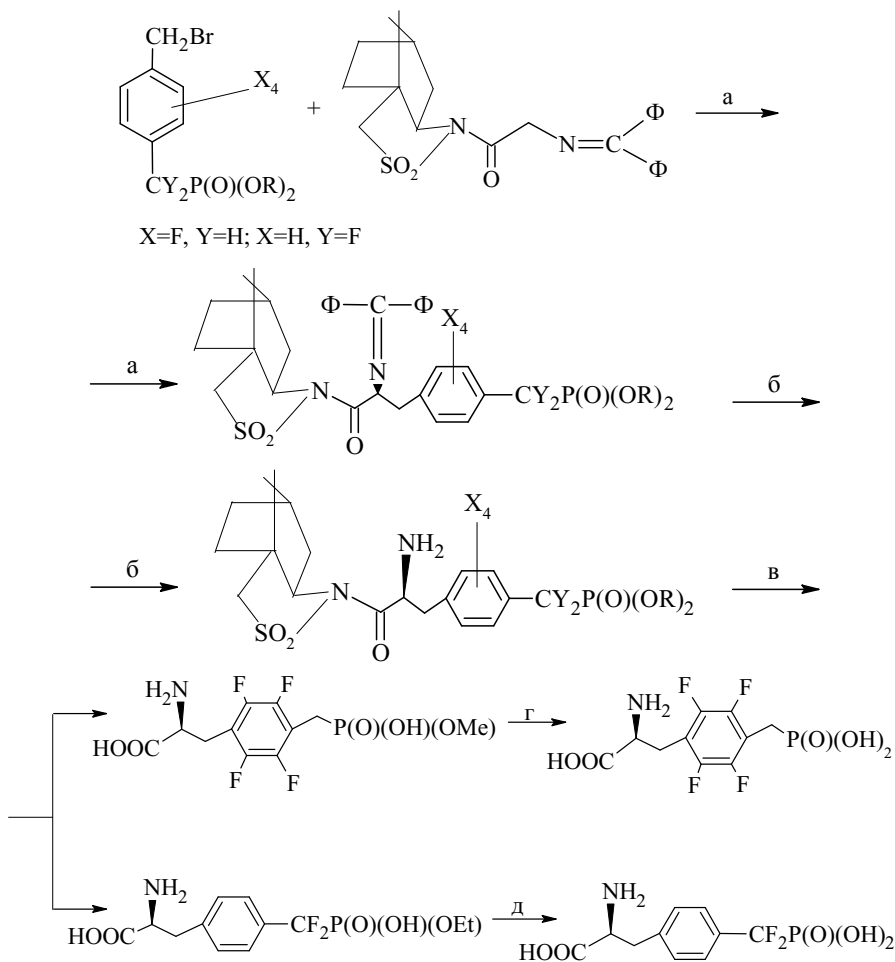
a, P(OMe)₃, SnCl₄; б, 1-H₂, 2 HCl, 3 - 

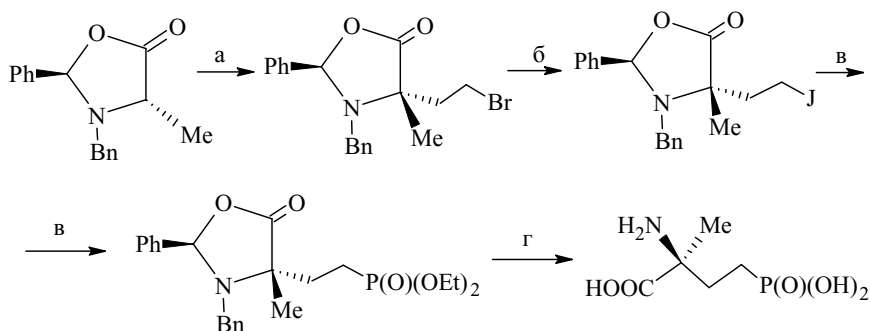
[202]



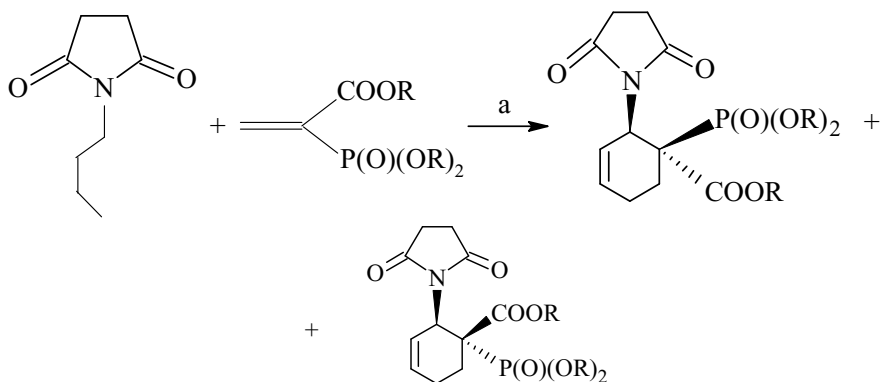
a, 0.25M HCl, ТГФ, ком. темп., 8-10 ч., 75-97%; б, 12M HCl, обр. хол., 6 ч., 89-92%

[203]





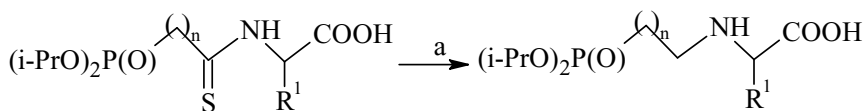
a, 1-LiN(TMS)₂, 2 BrCH₂CH₂OTf, 61%; б, NaJ, ацетон, 98%; в, (EtO)₂P(O)Na, C₆H₆, обр. хол., 83%; г, 1-6N HCl, обр.хол., 2-, 76%. Tf—трифлат. [208]



R = Me, Et

a, MeCN, 65°C, 48 часов.

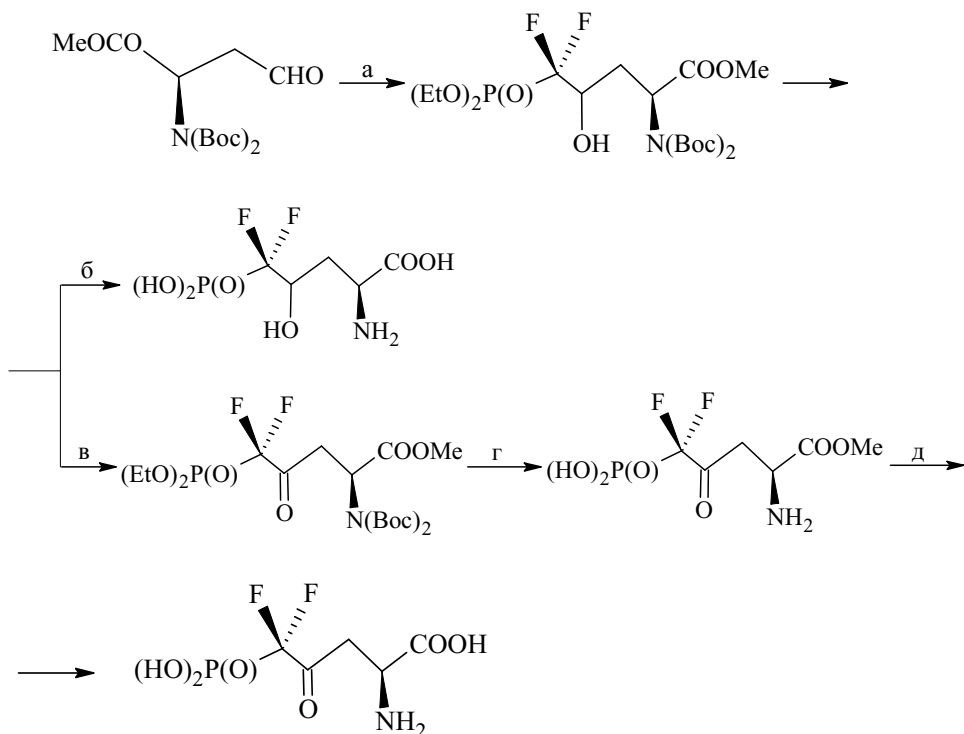
[209]



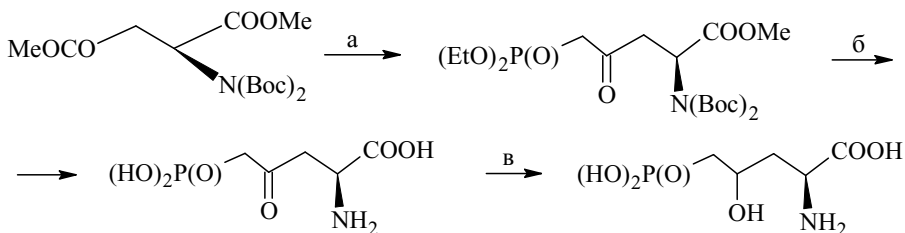
n = 0,1; R¹ = H, Me, Bn

a, NiCl₂/NaBH₄, MeOH/H₂O

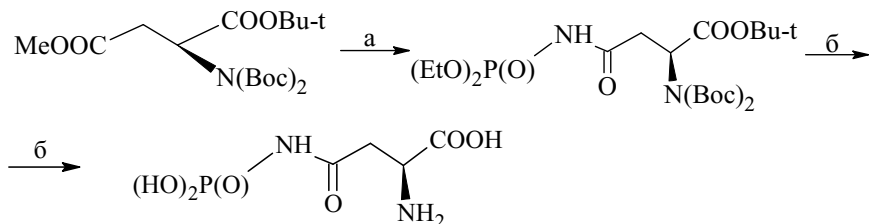
[130]



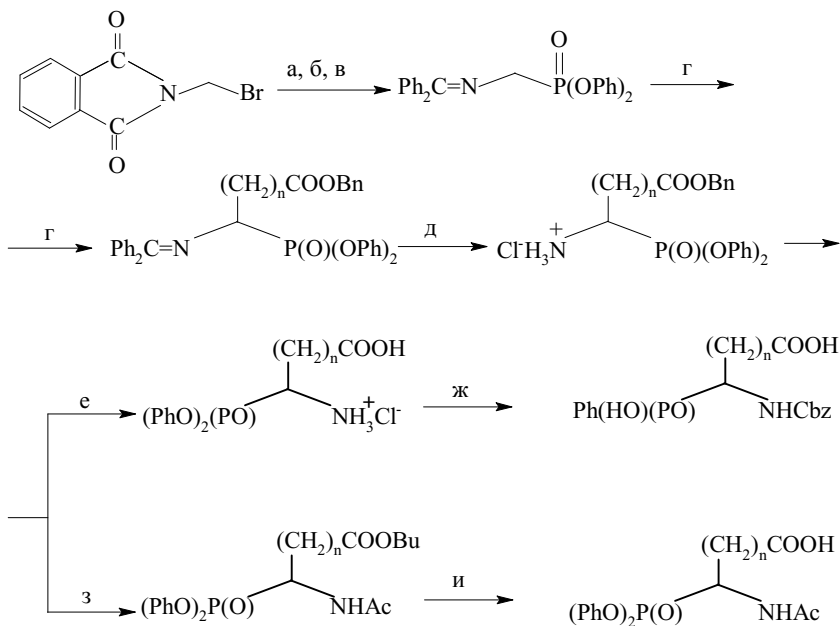
а, $(\text{EtO})_2\text{P(O)CF}_2\text{SiMe}_3$, TBAF, -78°C , смесь диастериоизомеров 3:1, 88%; б, Me_3SiI , KOH, ионообмен; в, периодинан Dess-Martin, CH_2Cl_2 , ком. темп., г, Me_3SiI ; д, KOH_{водн.}, ионообмен.



а, $\text{LiCH}_2\text{P(O)(OEt)}_2$, ТГФ, -78°C , 50%; б, $\text{HCl}_{\text{водн.}}$, $\triangle$, ионообмен, 98%; в, NaBH_4 , 0°C , ионообмен, соотношение изомеров 2:1, 91%.

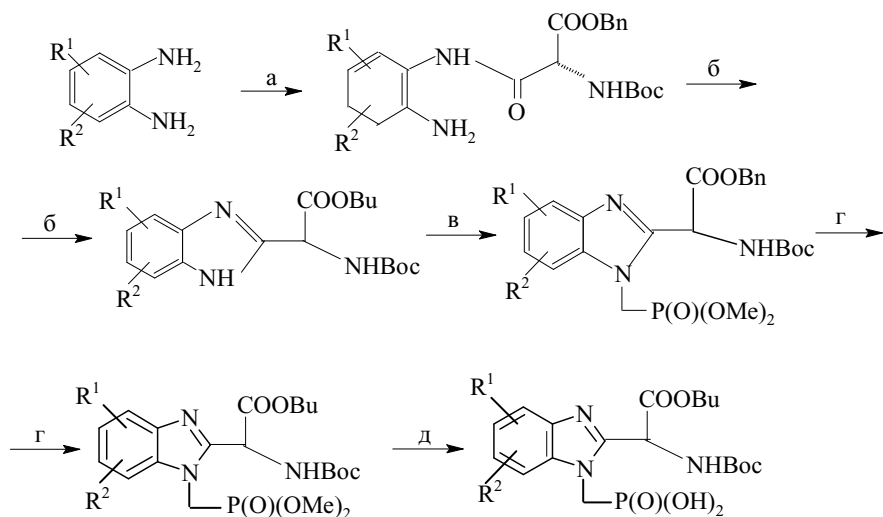


а, 1-KOH, MeCN/H₂O, 40 °C, 2-CH₂Cl₂, EtOCOC₂H₅, к.т., 3-(EtO)₂P(O)NHLi, ком. темп.; б, Me₃SiH, CH₂Cl₂/ MeCN, 0 °C до ком. темп., ионообмен. [210]



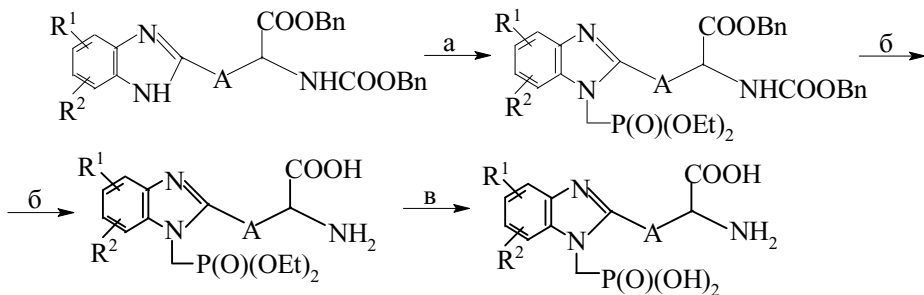
n=1, 2

а, (PhO)₂POEt, ксилол, с обр. хол., 5 дней; б, NH₂NH₂ · H₂O, AcOH, ТГФ, с обр. хол., 4 часа; в, Ph₂C = NH, CH₂Cl₂, ком. темп.; г, KHMDS (гексаметилдисилазид калия), Br(CH₂)_nCOOBn, ТГФ, -78°C, 72-75%; д, разб. HCl, эфир; е, H₂, Pd/C, 90%; ж, CbzCl/pH 9.5, 80%; з, AcCl, Et₃N или Ac₂O, 100%; и, H₂, Pd/C, 90%. [211]



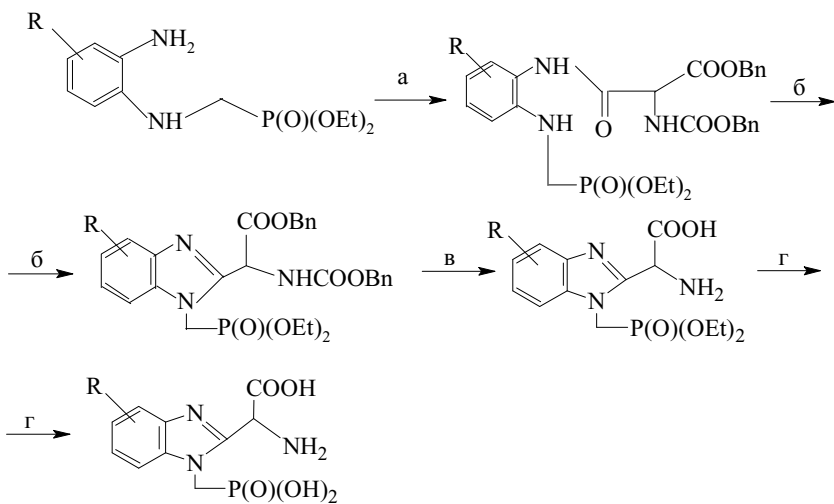
$R^1=R^2=Cl$ или $R^1=Cl, R^2=H$

а, α -бензиловый эфир N-Вос-аспаргиновой кислоты, этилхлорформиат, Et_3N ; б, $AcOH$; в, диметоксифосфорилметилловый эфир трифторметансульфоновой кислоты, K_2CO_3 ; г, H_2 , Pd/C ; д, HCl . [212]

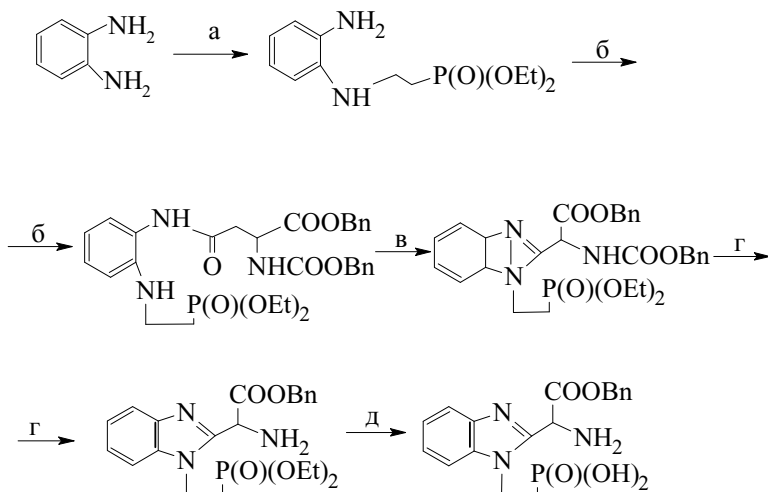


$R^1=R^2=H$; $R^1=H, R^2=Cl$; $R^1=R^2=Cl$; $A=CH_2, CH_2CH_2$;

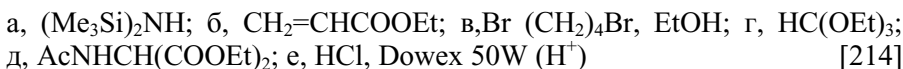
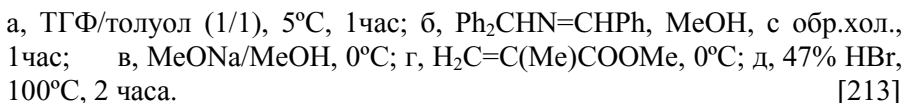
а, диэтоксифосфорилметилловый эфир трифторметансульфоновой кислоты, K_2CO_3 ; б, H_2 , Pd/C ; в, HCl или Me_3SiBr , оксид пропилена, HCl . [212]

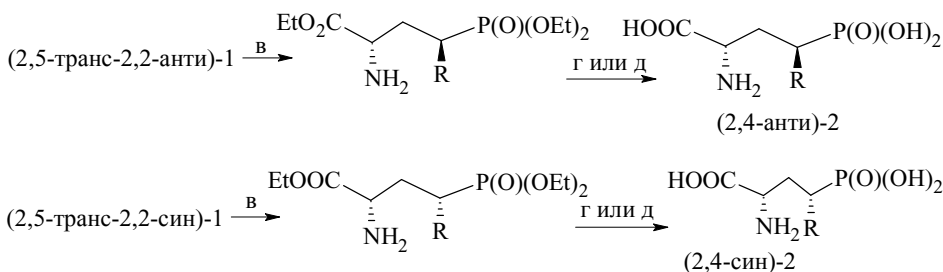


а, α -бензиловый эфир N-Cbz-D аспарагиновой кислоты, изобутилхлорформат; б, AcOH или n-TCK; в, H_2 , Pd/C; г, HCl [212]

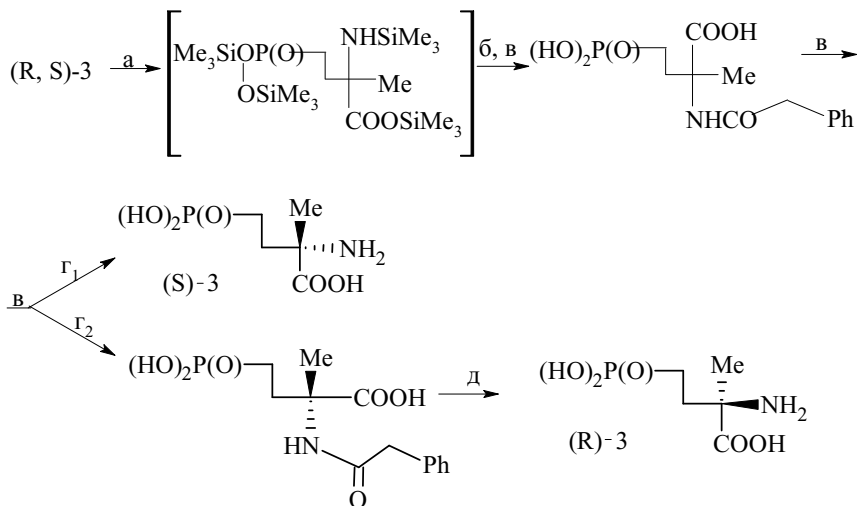


а, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, K_2CO_3 ; б, α -бензиловый эфир N-Cbz-D-аспарагиновой кислоты, изобутилхлорформат; в, AcOH; г, H_2 , Pd/C; д, Me_3SiBr . [212]

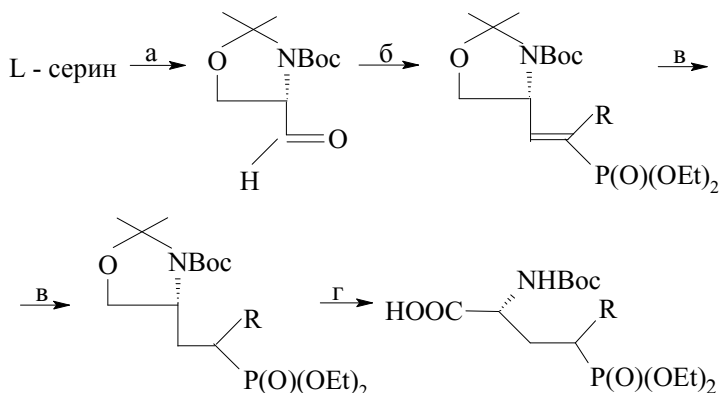




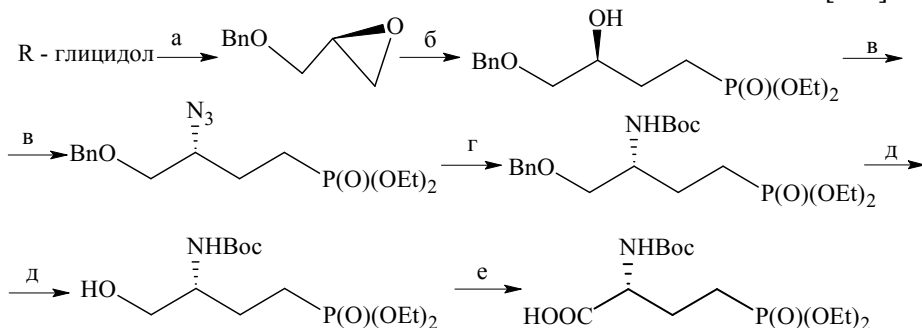
а, ТГФ, -78°C , 5 мин.; б, АсОН, -78°C до комн. темпр.; в, 0.25N HCl, ТГФ, комн. темп.; г, 1-LiOH, H_2O , комн. темп. 1 час, 2- Me_3SiBr , CH_2Cl_2 , , комн. темп. 48 часов. [215]



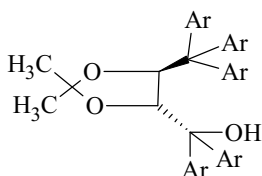
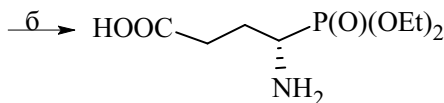
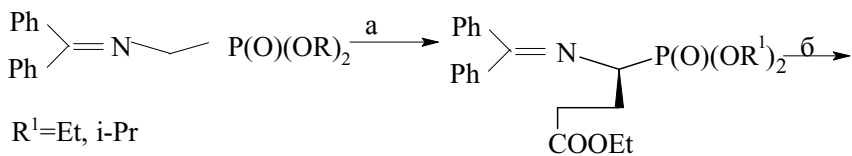
а, $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$; б, PhCH_2COCl ; в, $\text{EtOH}(\text{H}_2\text{O})$; Γ_1 , PcAm , Dowex (H^+); Γ_2 , PcAm ; д, HCl, с обр. хол. [216]



а, 1-SOCl₂, MeOH, ком. темп., 16 часов, 2-(Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, ком. темп., 12 часов, 3-2,2-диметоксипропан, п-ТСК, CH₂Cl₂, 0°C до ком. темп., 4-NaBH₄, LiCl, 3:2 EtOH/ТГФ, 0°C до ком. темп., 4 часа, 5-DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78°C Et₃N, -78°C до ком. темп., 2-4 часа; б, тетраэтилметилендифосфонат, n-BuLi, ТГФ, -78°C, ком. темп. в течение ночи; в, H₂ Pd/C, ком. темп. 12 часов, EtOH; г, реагент Jones, ацетон, 0°C до ком. темп. 12 часов, i-PrOH, целит, ком. темп. 15 мин. [217]



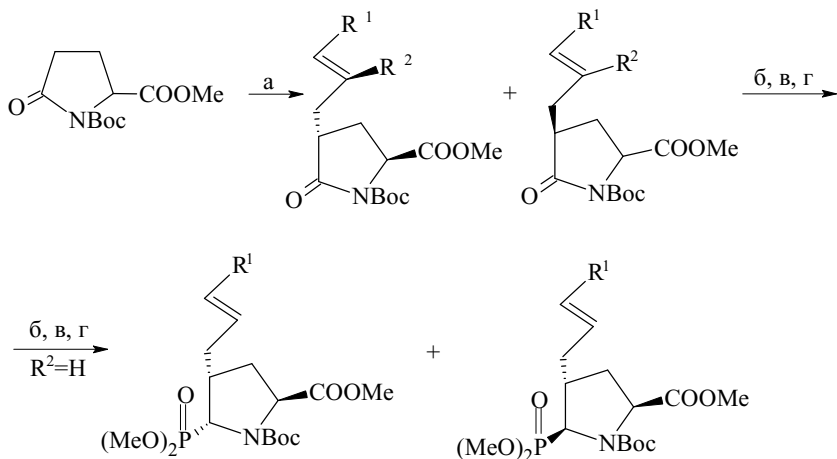
а, BnBr, ДМФ, 60% NaH, 0° до ком. темп., 78%; б, MeP(O)(OEt)₂, n-BuLi, BF₃·OEt₂, ТГФ, -78°C до комн. темп., 3 часа, затем NH₄Cl, 1 час, 96%; в, DPPA, DIAD, 3% полимер связанный Ph₃P, CH₂Cl₂, 0°C до комн. темп., 20 часов, 96%; г, Boc₂O, H₂ (баллон), 20 w/w % катализатор Линдлара, MeOH, комн. темп. 77%; д, H₂ (баллон) Pd/C, EtOH, комн. темп., 24 часа, 94%; е, TEMPO, ди(ацетокси)йодобензол, NaHCO₃, 1:1MeCN/H₂O, ком. темп., 3 часа, 38% или RuCl₃·гидрат, NaJO₄, 3:2:2 H₂O/MeCN/CCl₄, комн. темп. 3 часа, 76. [217]



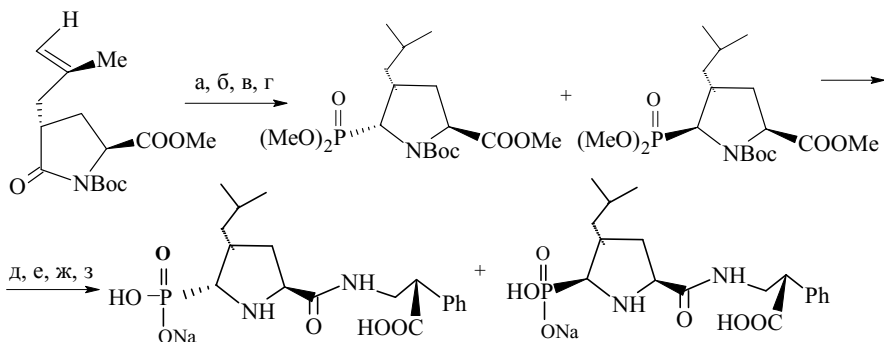
TADDOL

$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{t-Bu}$, $\text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^2 + \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_3$; $\text{Ar} = \text{Ph}$, 1-нафтил, 2-нафтил

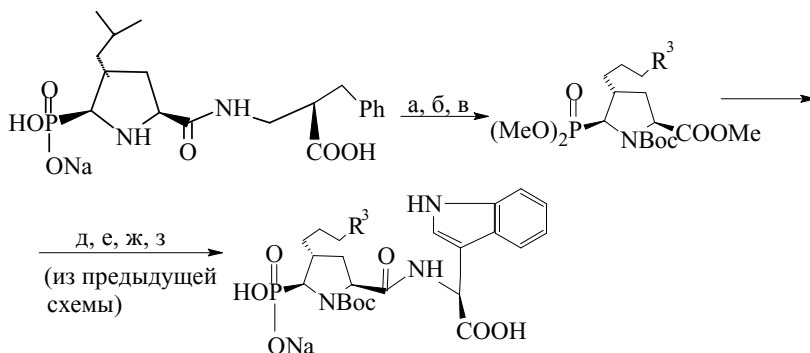
а, TADDOL[(R;R)- $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -тетрарил-1,3-диоксолан-4,5-диметанола];
t-BuOM, M=Na, K, Li, $\text{CH}_2=\text{CHCOOEt}$; б, бNHCl, с обр. хол., 30 мин.
[218]



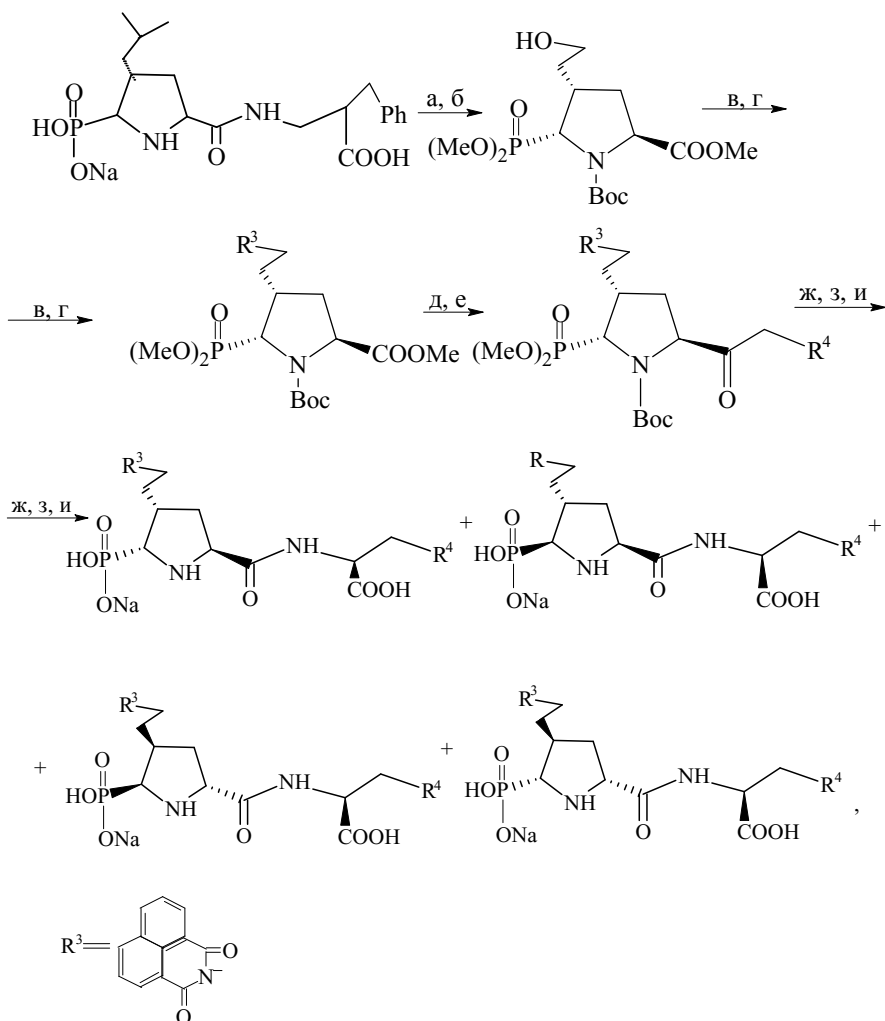
а, LiHMDS, KBr, ТГФ, -78°C , 30-57%; б, Super Hydride, ТГФ, -78°C ; в, Ac_2O , Et_3N , DMAP, DCM, ком. темп.; г, $\text{P}(\text{OMe})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, -78°C до ком. темп., 45-80%.
[219]



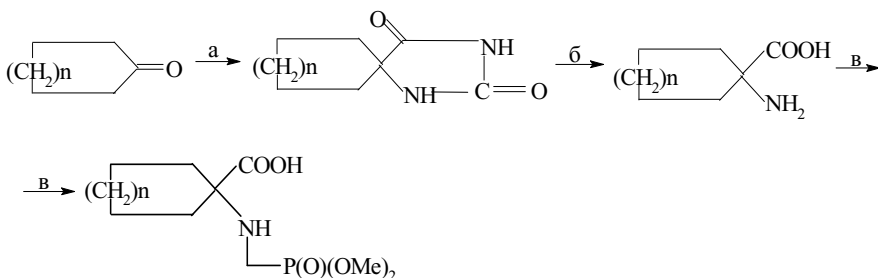
а, H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOH , ком. темп., б, Super Hydride, ТГФ, -78°C ; в, Ac_2O , Et_3N , DMAP, DCM, ком. темп.; г, $\text{P}(\text{OMe})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM, -78°C до ком. темп., 69%; д, $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (5:4:1), 0°C до ком. темп.; е, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, EDCI, HOBU-t, H-Trp-OMe $\cdot$ HCl, DCM, ком. темп.; ж, HCl (газ), диоксан, с обр. хол.; з, Me_3SiBr , DCM, затем 1 экв. 0.05 М NaOH, 40-70%. [219]



а, $1\text{-BH}_3 \cdot \text{THF}$, ТГФ 0°C , 2–NaOH, H_2O_2 30%, ком. темп., б, TSCl, Et_3N , DMAP, DCM, ком. темп.; в, соль N-(1,8-дикарбоксинафтал-имидо) Na^+ , ДМФ, ком. темп., 30%. [219]



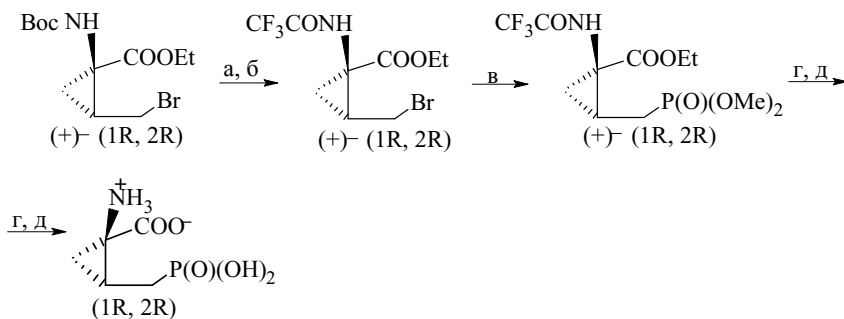
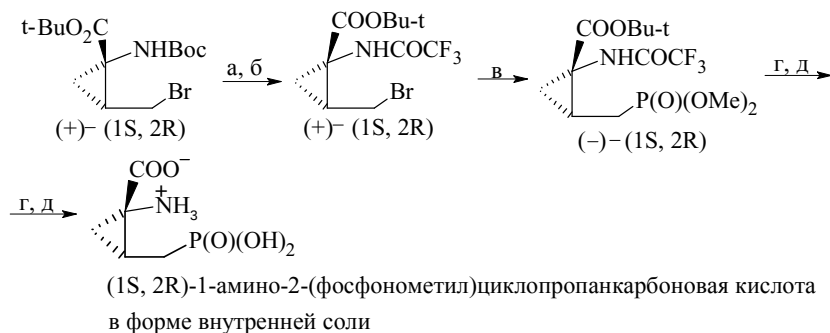
а, 1-O₃, DCM/MeOH (1:1), -78°C, 2-Me₂S, -78 до 0°C; б, NaBH₄, MeOH, 0°C до ком. темп., 79-81%; в, TsCl, Et₃N, DMAP, DCM, ком. темп.; г, соль N-(1,8-дикарбоксинафтиламида) Na⁺, DMФА, 33-42%; д, LiOH·H₂O, ТГФ/ H₂O/ MeOH (5:4:1), 0°C до ком. темп.; е, i-Pr₂NEt, EDCI, HOBu-t, H-X_{aa}-OR² · HCl, DCM, 33-79%; ж, HCl (газ), диоксан, с обр. холл.; з, LiOH·H₂O, ТГФ/ H₂O/ MeOH (5:4:1), 0°C до ком. темп.; и, Me₃SiBr, DCM, затем 1экв. 0.05M NaOH, 38-70%. [219]



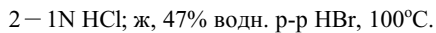
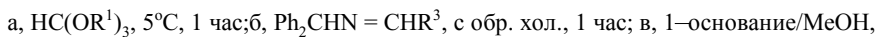
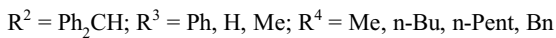
а, KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4OH , EtOH, H_2O , 6 часов, затем конц. HCl;

б, $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$, 3.5 часа, затем $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$;

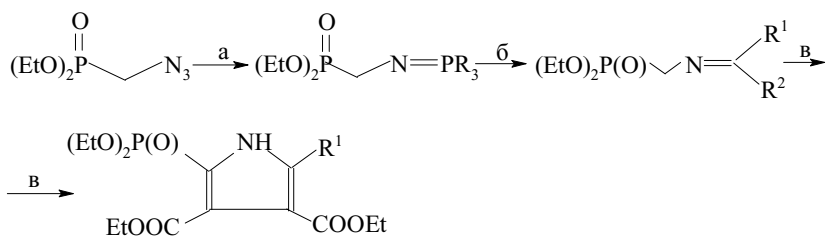
в, HCHO, MeOH, Et_3N , 45 мин., Et_3N , затем $(\text{MeO})_2\text{PNO}$, 3.5 часа [220]



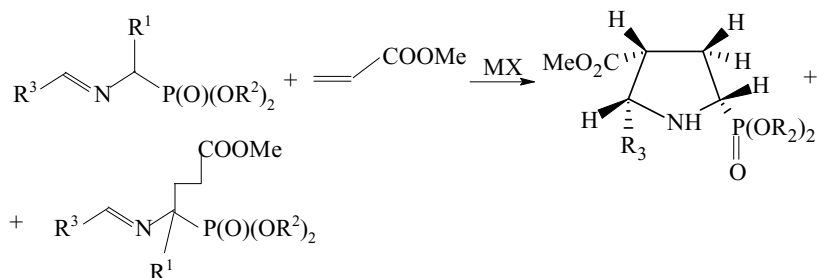
а, HCl/AcOEt; б, CF_3COOH , CH_2Cl_2 ; в, $(\text{MeO})_3\text{P}$, с обр. хол.; г, 6NHCl , с обр. хол.; д, Dowex – H^+ [221]



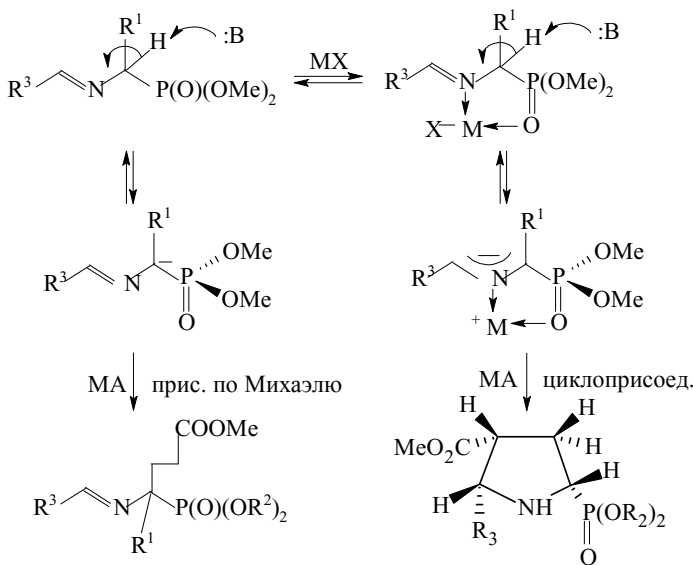
109

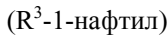


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{OEt}; \text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{CN}; \text{a}, \text{PR}_3, \text{ТГФ}; \text{б}, \text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{O}, \text{ТГФ}, \text{с обр. хол. 10 часов, 61-85\%}; \text{в}, 1\text{-MeLi}, -78^\circ\text{C}, \text{ТГФ}, 2\text{-EtO}_2\text{CC}\equiv\text{CCOOEt}$ [223]

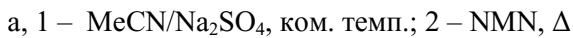


MX = AcOAg, LiBr; растворитель: MeCN, ТГФ.

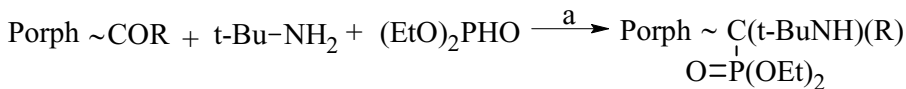
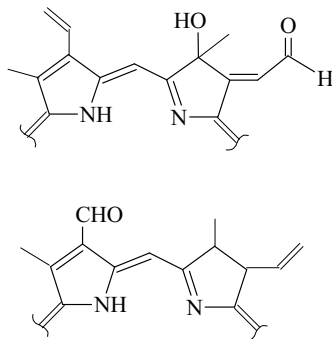
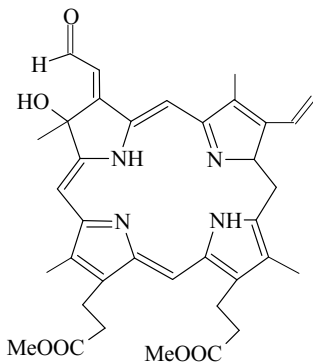


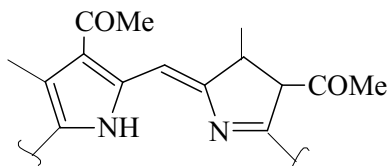
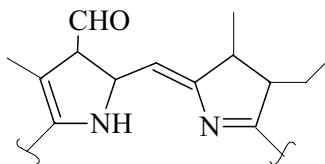
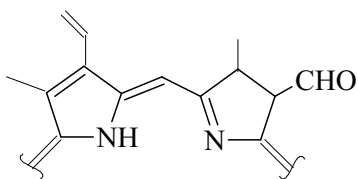


a, AcOAg, DMCO



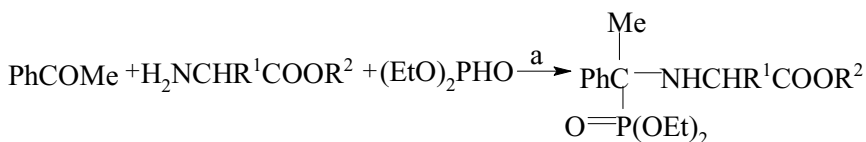
[224]

Porph $\sim$ COR:

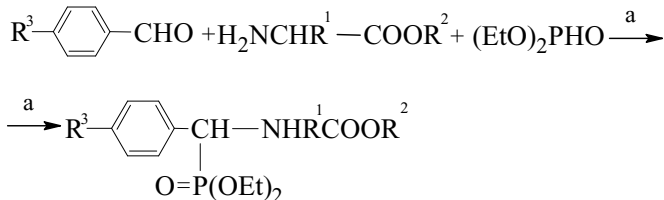


a, ClCH₂CH₂Cl, MW

[225]



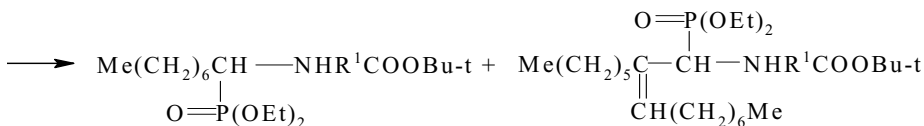
R¹ = Me, R² = t-Bu; R¹ = Me, R² = H; R¹ = Bn, R² = t-Bu; R¹ = Bn, R² = H
a, CH₂Cl₂, 24-48 часов или CF₃CH₂OH, 120 часов, молекулярные сита 4A°, катализатор (P^tAlCl) [226]



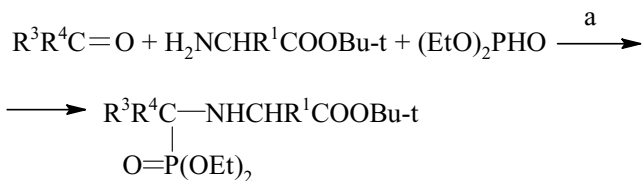
R₁, R₂, R₃: H, Et, H; H, Et, CF₃; Me, t-Bu, H; Me, t-Bu, CF₃; Bn, t-Bu, H; Bn, t-Bu, CF₃.

a, CH₂Cl₂, 24-72 часа, CF₃CH₂OH, 120 часов, молекулярные сита 4A°, P^tAlCl – катализатор. [227]



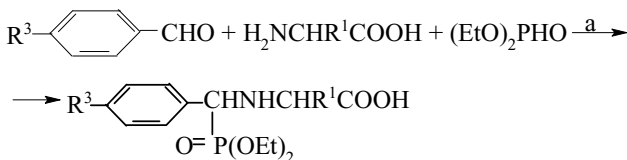


$\text{R}^1 = \text{Me, Bn; a, CH}_2\text{Cl}_2$, молекулярные сита $4\text{A}\square$, P_c^tAlCl – катализатор [227]



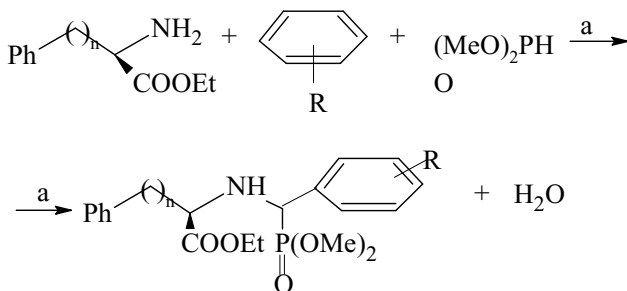
$\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4$: Me, Me, Ph; Bn, Me, Ph; Me, Me, cyclo- C_3H_5 ; Bn, Me, cyclo- C_3H_5

a, CH_2Cl_2 , молекулярные сита 4A° , P_c^tAlCl – катализатор. [227]



R^1, R^3 : H, CF_3 ; Me, H; Bn, H

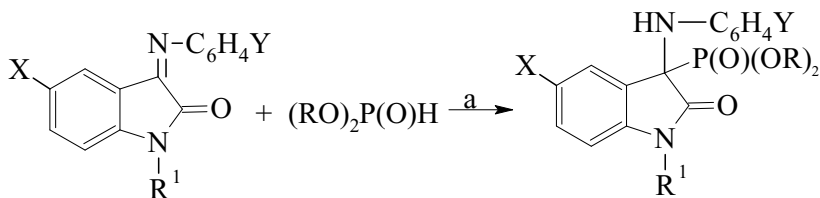
a, MeOH или $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, молек. сита 4A° , P_c^tAlCl – катализатор [227]



$n=0,1$; $\text{R}=\text{H, 4-Cl, 4-MeO}$

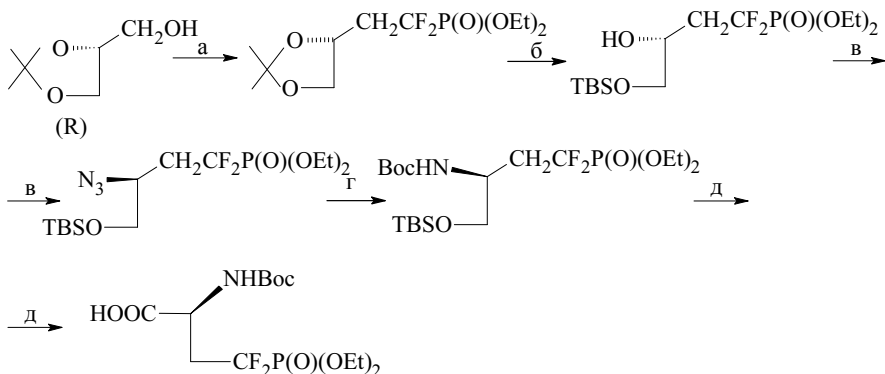
a, $\text{SbCl}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$, MeCN

[228]



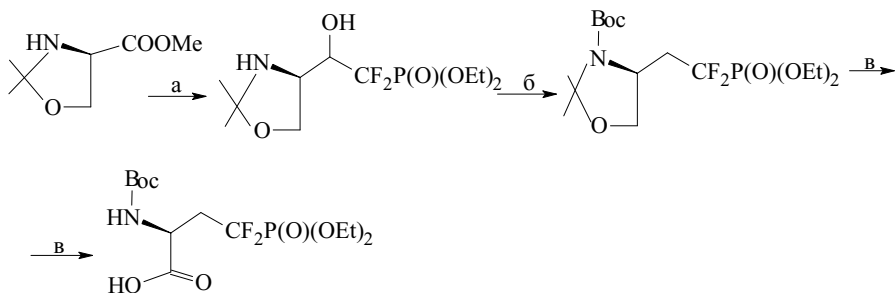
а, 50 °С, 20-100 мин, 87-97%

[229]

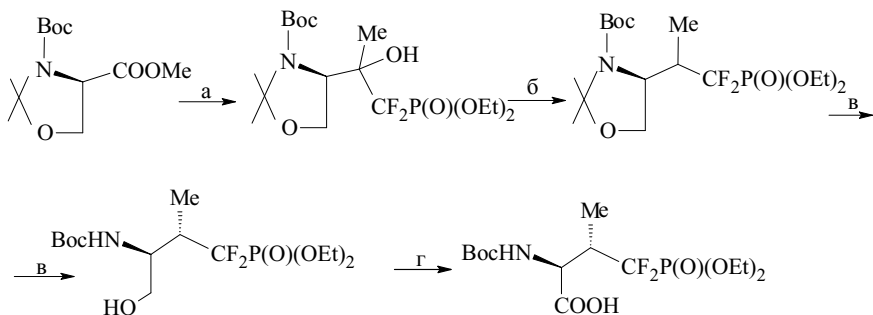


а, Tf_2O , $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{Li}$, ТГФ-НМА; б, EtOH, Dowex-50, Bu_3SiCl (TBSCl), 2,6-лютидин; в, Tf_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, NaN_3 , ДМФА; г, H_2 , Pd/C, Boc_2O ; д, $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$, Me_2CO , PDC, ДМФА.

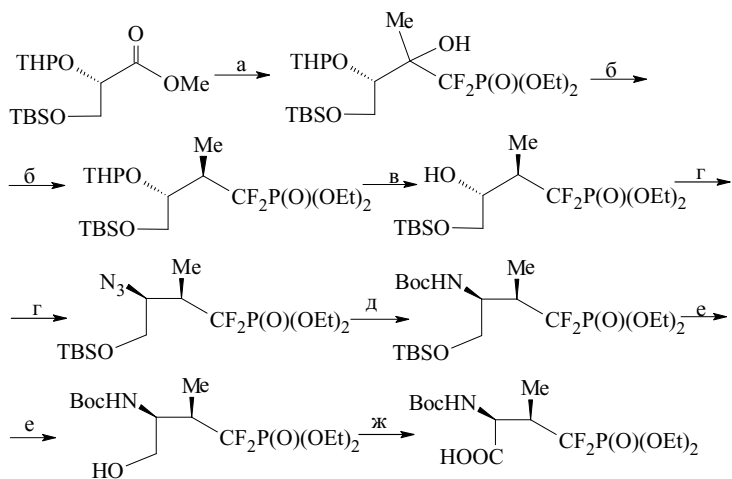
[230]



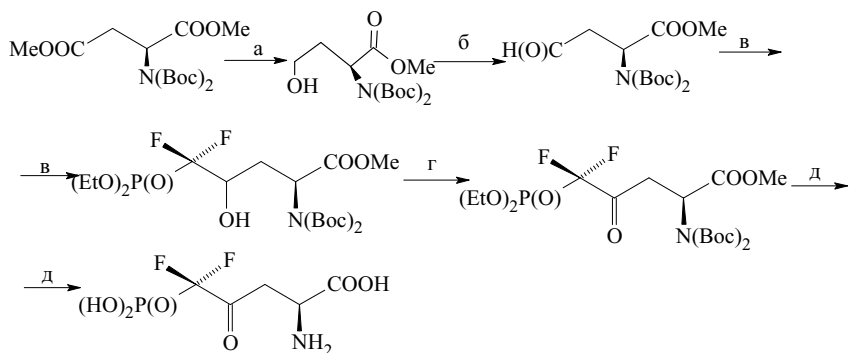
а, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{Li}$, ТГФ, -78°C, LiBH_4 ; б, 1-PhOC(S)Cl, 2-Bu₃SnH, Δ ; в, MeOH, PDC, ДМФА, Dowex-50,



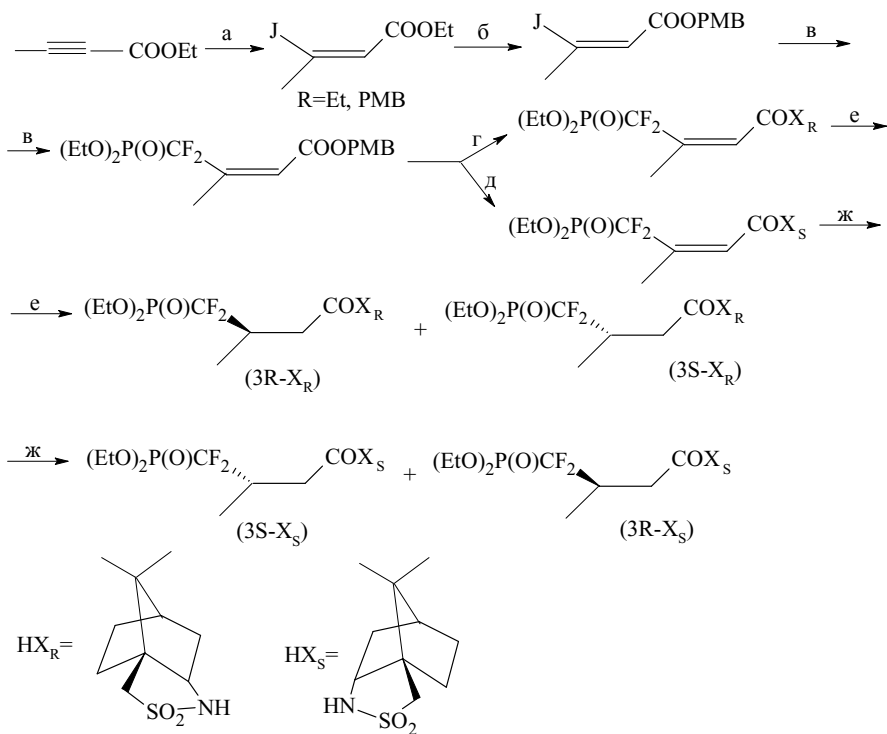
a, (EtO)₂P(O)CF₂Li, TГФ, -78°C, MeMgBr; б, n-Bu-Li, ClCOCOOMe, Bu₃SnH, △;
 B, Dowex-50, MeOH; r, PDC, ДМФА [230]



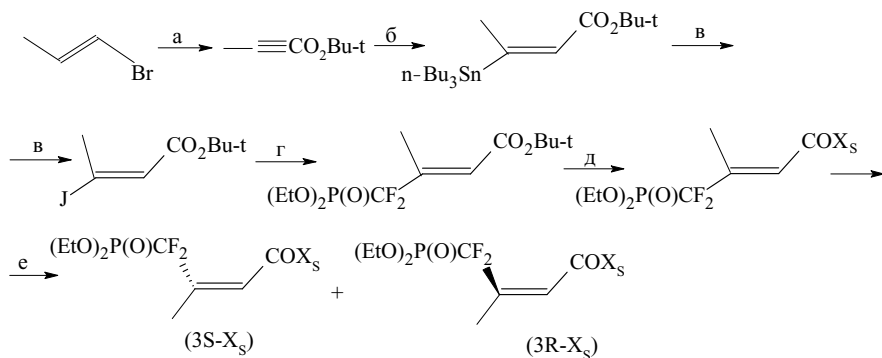
a, 1- (EtO)₂P(O)CF₂Li, -78°C, 2- MeMgBr; б, 1- n-Bu-Li, ClCOCOOMe, 2- Bu₃SnH, △;
 B, BF₃ Et₃O, EtSH; r, H₂O, NaN₃; д, H₂, Pd/C, Boc₂O; e, MeOH, CCl₄; ж, PDC, ДМФА [230]



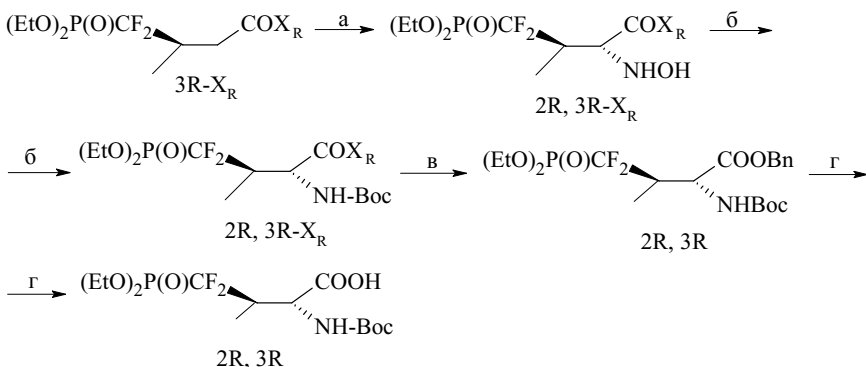
а, DIBAL-H, ТГФ, -78, 68%; б, периодинан Десс-Мартина, CH_2Cl_2 , ком. тем., 75%; в, $(\text{EtO})_2\text{P(O)CF}_2\text{SiMe}_3$, ТГФ, 10 моль% TBAF, -60°C , 55 %; г, Dess-Martin периодинан, CH_2Cl_2 , 60% д, Me_3SiI , KOH водн., Dowex AG50 WX 8, 95% [231]



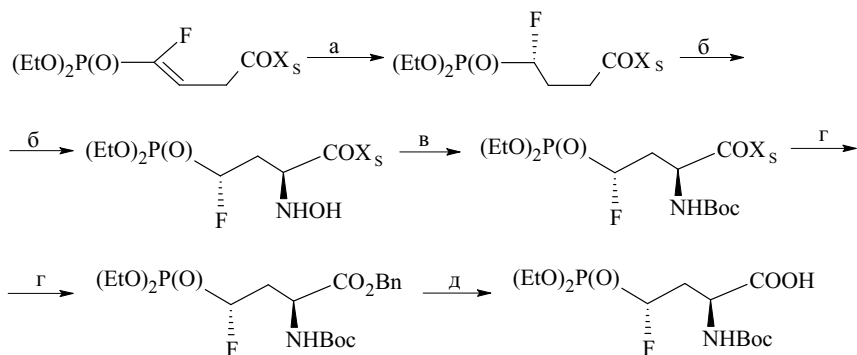
а, NaI, AcOH (1.0 экв.); б, $\text{Ti}(\text{OPr-i})_4$ (2.0 экв.), PMBOH (12 экв.); в, $\text{BrZnCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ (2.0 экв.), CuBr (2.0 экв.), DMF; г, 95% TFAaq; д, LiX_R (или LiX_S) (1.5 экв.), Piva-Cl (1.2 экв.), Et_3N (1.2 экв.), THF; е и ж, H_2 / Pd-C, EtOAc, к.т., 10 ч.; $(3R\text{-X}_R):(3S\text{-X}_R)=96:4$ [232]



а, n-BuLi (2.2 экв.), BoC_2O (1.55 экв.), ТГФ; б, n-Bu₃Sn(n-Bu)Cu(CN)L₂ (1.3 экв.), EtOH, ТГФ; в, J₂ (1.0 экв.), CH_2Cl_2 ; г, $\text{BrZnCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ (2.0 экв.), CuBr (2.0 экв.), ДМФА; д, 95% TFAaq; LiX_S , Piva-Cl (1.2 экв.), Et_3N (1.2 экв.), ТГФ; е, H_2 / Pd-C, EtOAc или толуол. $(3S\text{-X}_S) : (3R\text{-X}_S)=29:71(\text{EtOAc})$ и 11:89 (толуол) [232]

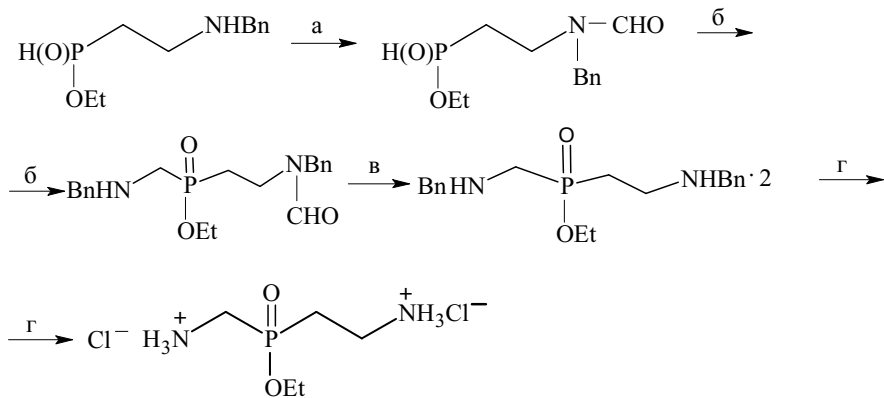


а, NaHMDS (1.1 экв.), 1-хлор-1-нитрозоциклогексан (1.1 экв.), ТГФ, затем 1N HClaq; б, Zn (40 экв.), AcOH (50 экв.); затем BoC_2O (2.0 экв.), MeCN; в, $\text{Ti}(\text{OPr-i})$ (и 2.0 экв.), BnOH (44 экв.), толуол; г, H_2 / Pd-C, EtOAc [232]

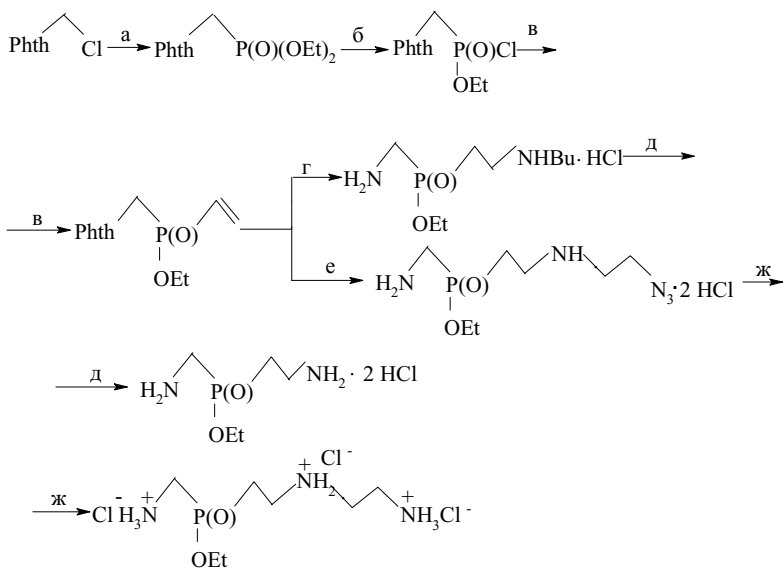


а, H_2 / Pd-C, AcOEt; б, NaHMDS (1.1 экв.), 1-хлоро-1-нитрозоциклогексан (1.1 экв.), ТГФ, затем 1Н НClaq; в, Zn (40 экв.), AcOH (50 экв.), затем (Boc)₂O, MeCN; г, Ti(OPr-i) (2.0 экв.), BnOH (44 экв.), толуол; д, H_2 / Pd-C, AcOEt [233]

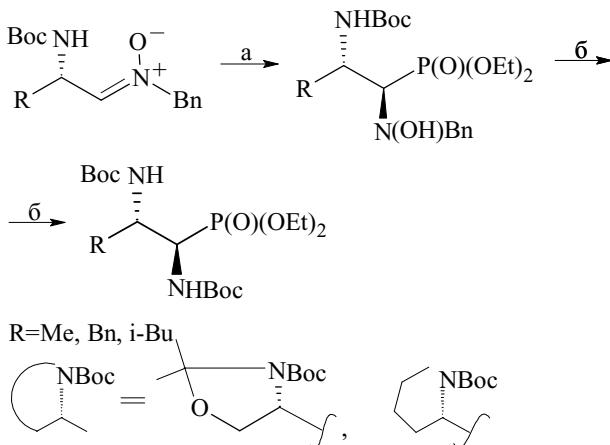
2.3 Аминофосфорильные соединения с дополнительной аминной группой



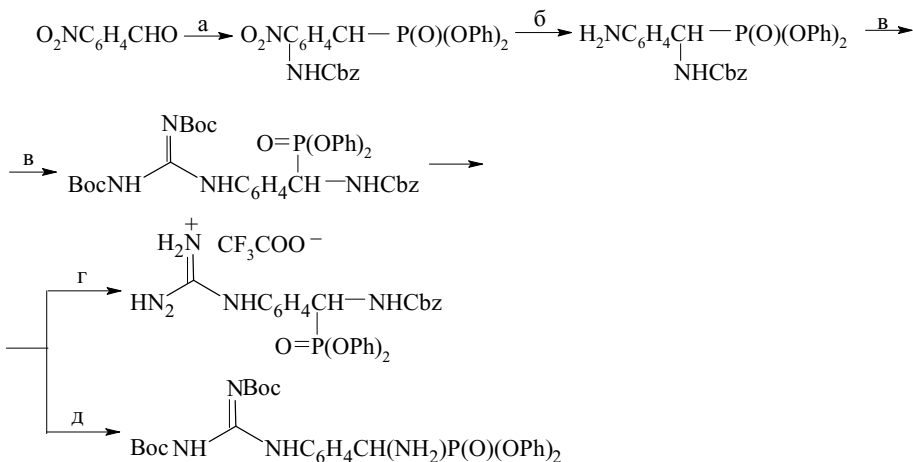
а, HCOOEt, Δ , 51%; б, $(\text{BnN} \diagdown)_3$, 110°C, 61%; в, 20% HCl, Δ , 66%; г, H_2 , Pd/C, AcOH, H_2O , 80% [234]



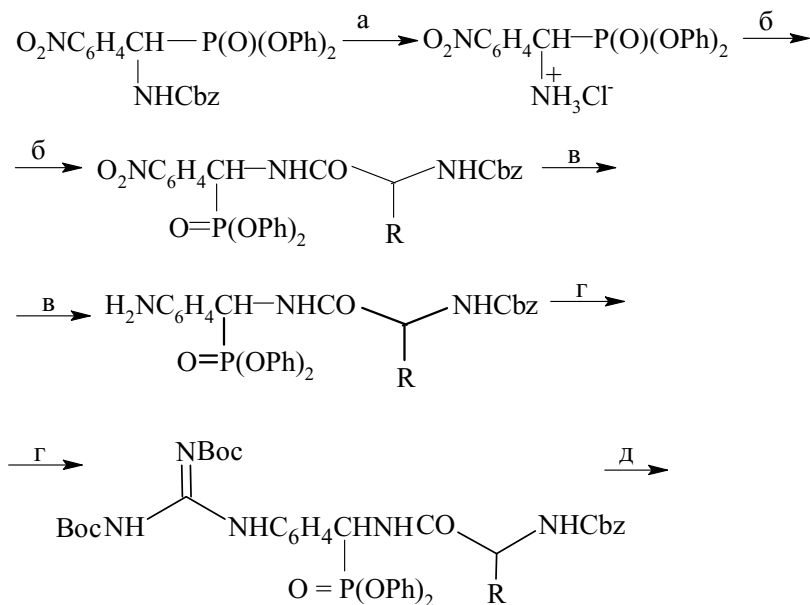
а, P(OEt)₃, 105°C, 75%; б, POCl₃, 75°C, >95%; в, BrMgCH=CH₂, -78°C, 55%; г, 1-BuNH₂, толуол, 110°C, 2-5% HCl, >90%; д, H₂, Pd/C, AcOH, H₂O, 64%; е, 1-H₂N(CH₂)₃N₃, 20°C; ж, 2-BnNH₂, толуол, 100°C, 95%, 3-5% HCl; з, H₂, Pd/C, MeOH, HCl (конц), 80% [234]

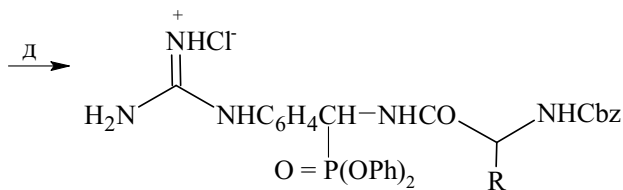


а, 1-TBDMSOTf - tert.butyldimethylsilyl triflate, 2-HP(O)(OEt)₂, ТГФ, -20°C; б, H₂ Pd(OH)₂, Boc₂O, EtOH. [235-236]



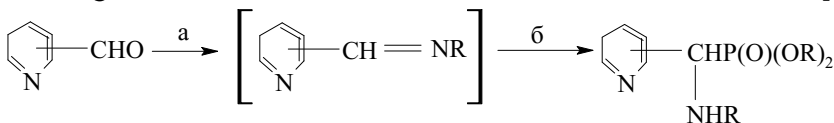
а, P(OPh)₃, бензилкарбамат, AcOH, 80°; б, SnCl₂/H₂O, AcOEt, обр. хол.; в, S-этил-N,N¹-ди(Вос)изотиомочевина, Et₃N, HgCl₂, CHCl₃; г, CF₃COOH, CH₂Cl₂; д, H₂, Pd/C.





R – боковая цепь аминокислоты.

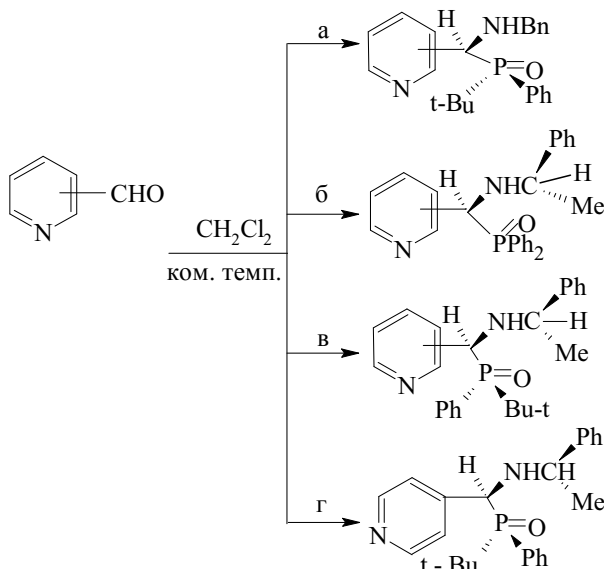
а, HBr/AcOH; Cbz-аминокислота, DCC/HOBu-t, Et₃N, ДМФ, в; SnCl₂/H₂O, AcOEt, с обр. хол.; г, S-этил-N,N-di(Вос)изотиомочевина, Et₃N, HgCl₂, CHCl₃; д, CF₃COOH, CH₂Cl₂. [237]



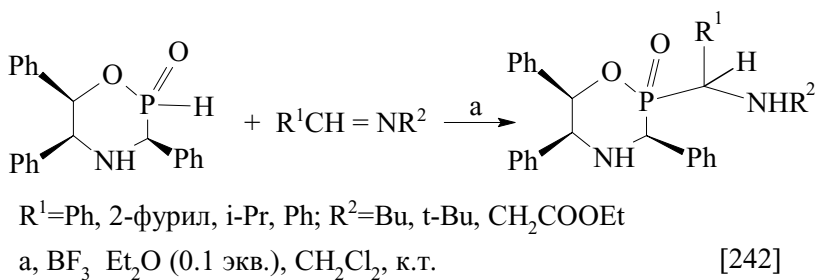
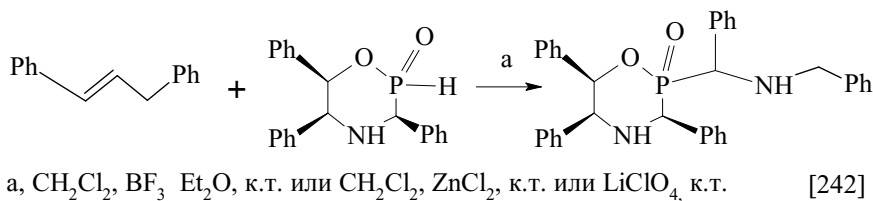
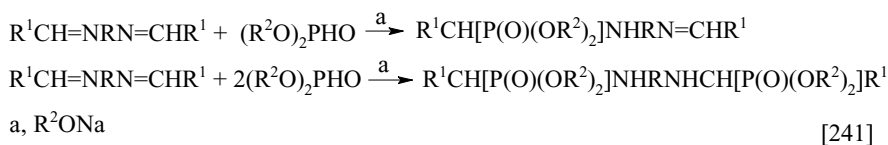
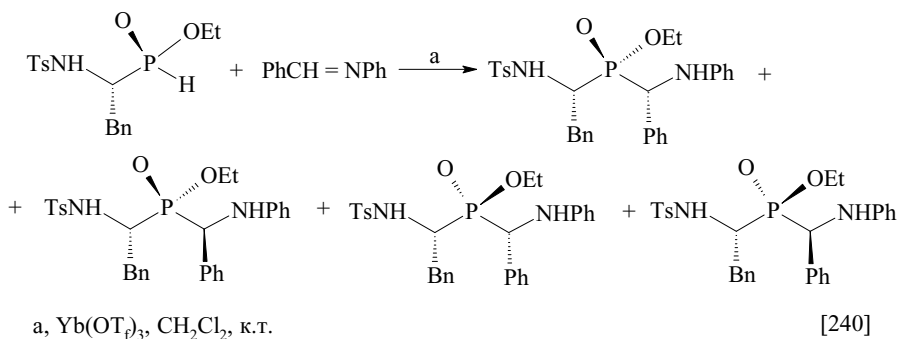
R=Bu, Ph, Bn, CHPh₂

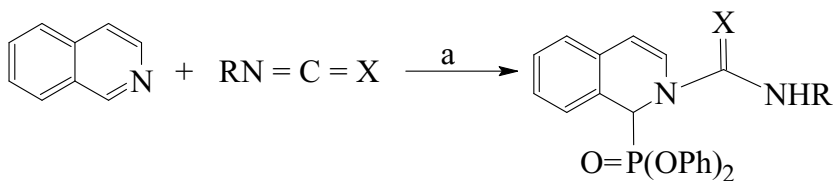
а, RNH₂, PhMe; б, (EtO)₂PHO, PhMe

[238]



а, 1-BnNH₂, 2-R-(+)-Ph(t-Bu)P(O)H; б, 1-R-(+)-PhCH(Me)NH₂; 2-Ph₂PHO; в, 1-R-(+)-PhCH(Me)NH₂, 2-S-(-)-Ph(t-Bu)PHO; г, 1-(R)-(+)-PhCH(Me)NH₂, 2-(±)Ph(Me)PHO. [239]

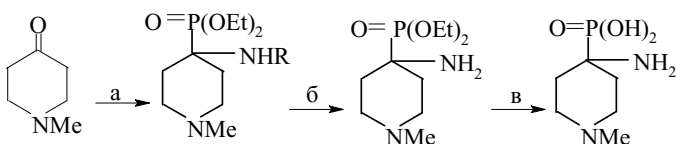




R=Ph, 3-Cl-4-MeC₆H₃, C-Hex, Bu, Et; X=O; R=Ph, X=S

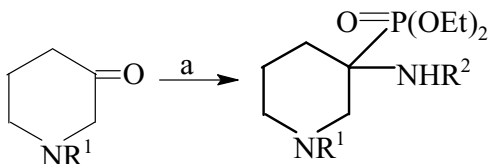
a, (PhO)₂P(O)H, 4-10 мин.

[243]



a, 1-RNH₂, EtOH, AcOH, 2-P(OEt)₃, 60°C, 1-2 дня; б, H₂, Pd(OH)₂/C,

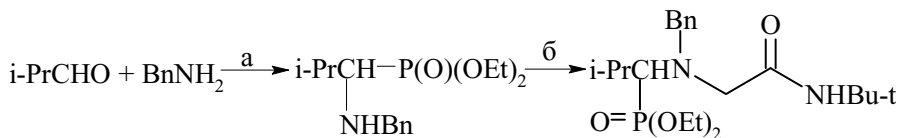
AcOH, 18 часов; в, 1-Me₃SiCl или HCl, Δ , 2- ∇



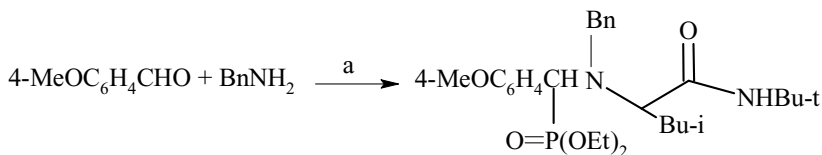
R¹=Boc, Bn; R=Bn, Ph(Me)CH

a, 1-RNH₂, AcOH, 2-P(OEt)₃, EtOH, 60°C

[244]

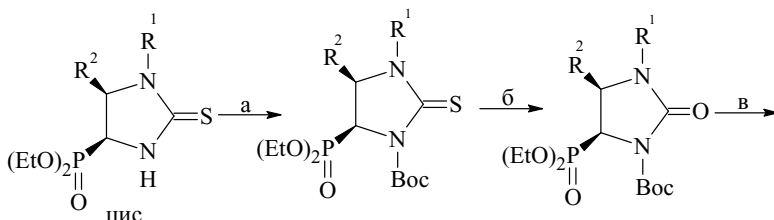


a, (EtO)₂P(O)H, 60°C, LiClO₄, 8 часов; б, AcOH, t-BuNC, CH₂O, ком. темп., 4 дня.

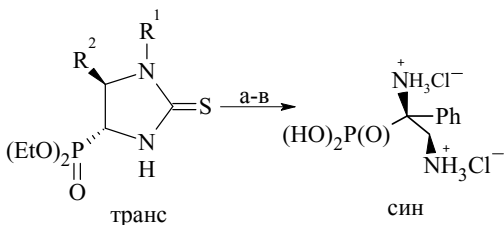
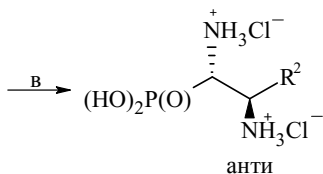


а, 1-(EtO)₂PHO, 60°, LiClO₄, 2-t-BuNC, i-BuCHO, AcOH, ком. темп., 5 дней.

[245]



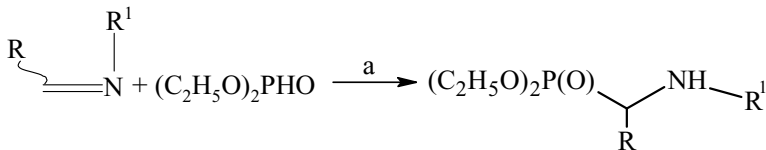
R¹=(EtO)₂P(O), R²=4-MeC₆H₄; R¹=Boc, R²=Ph



R¹=Boc, R²=Ph

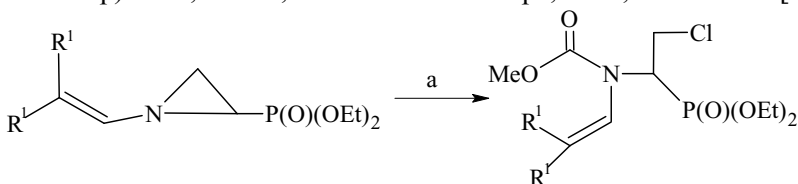
а, Вос₂O, DMAP, CH₂Cl₂, ком. темп., 3 часа; б, Hg(OAc)₂, CH₂Cl₂, ком. темп., 24 часа; в, конц. HCl/MeOH, с обр. хол., 11 часов.

[246]



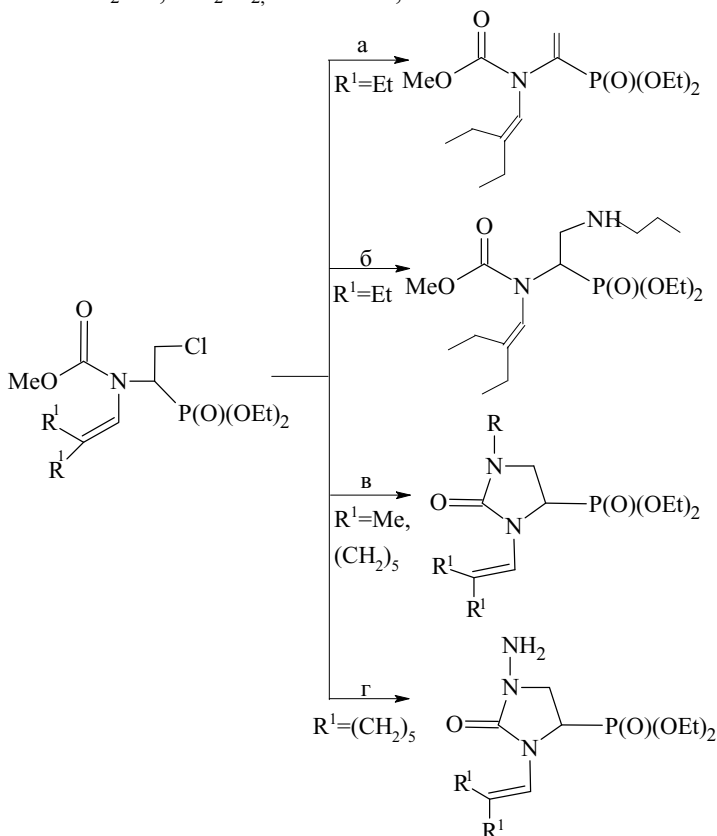
R = , R¹ = (CH₂)₃NMe₂; R = 4-MeC₆H₄, R¹ = 4-Me₂NC₆H₄

а, 1-CdI₂ (катализатор), C₆H₆, 50°C, 3 часа; 2-EtONa/EtOH (катализатор) 65°C, 3 часа; 3 – без катализатора, 65°C, 8 часов [247]



R¹=Me, Et, (CH₂)₅

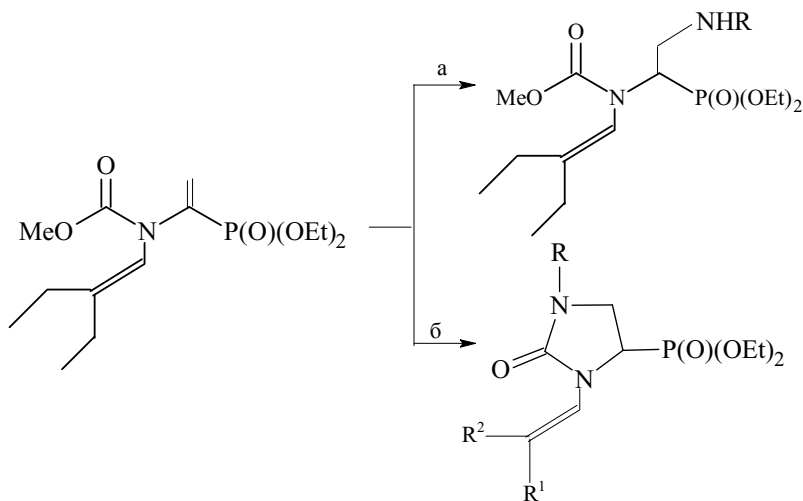
а, 1.2 экв. ClCO₂Me, CH₂Cl₂, ком.темп., 24 часа



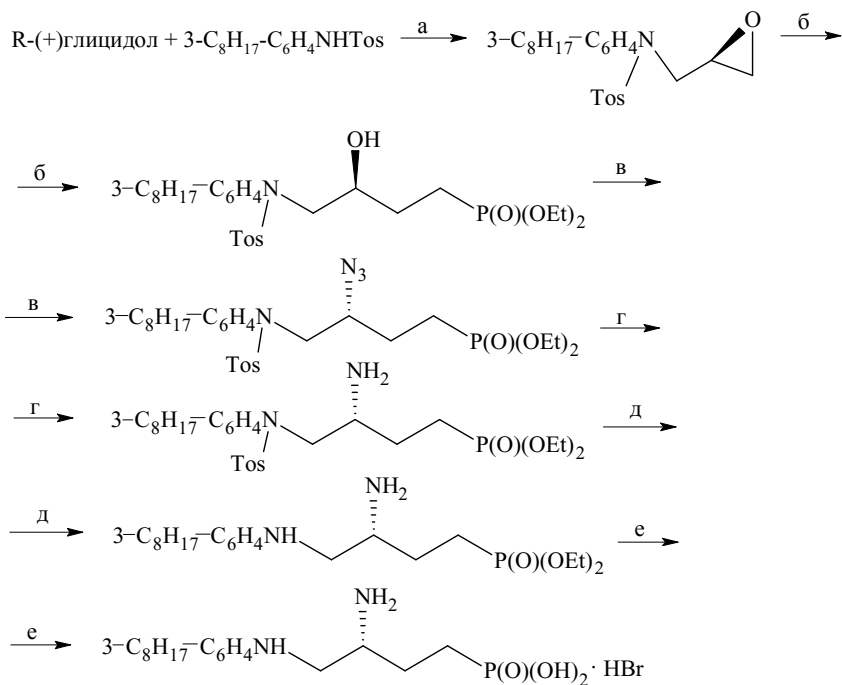
R¹=Me, R= Bu-i; R¹=Me, R= allyl; R¹=(CH₂)₅, R= allyl

а, 4 экв. PrNH₂, MeCN, Δ, 24 часа; б, 12 экв. PrNH₂, CH₂Cl₂, Δ, 72 часа;

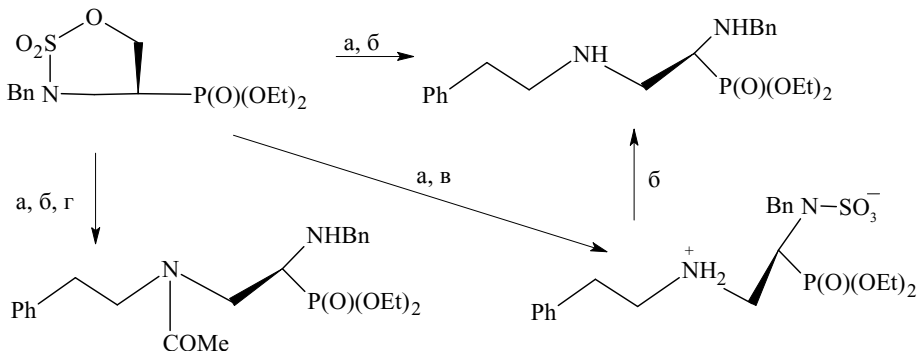
в, 8 экв. RNH₂, NH₃ в MeOH, толуол, 110°C; г, 3 экв. H₂NNH₂ · H₂O, MeOH, 60°C



$\text{R}^1=(\text{CH}_2)_5$, $\text{R}=\text{allyl}$; $\text{R}^1=(\text{CH}_2)_5$, $\text{R}=\text{Pr}$; $\text{R}^1=\text{Et}$, $\text{R}=\text{Bu-i}$; $\text{R}^1=\text{Et}$, $\text{R}=\text{allyl}$; $\text{R}^1=(\text{CH}_2)_5$, $\text{R}=\text{Bn}$
 a, RNH_2 , CH_2Cl_2 , Δ ; б, 6 экв. RNH_2 , MeOH , 60°C , K_2CO_3 [248]

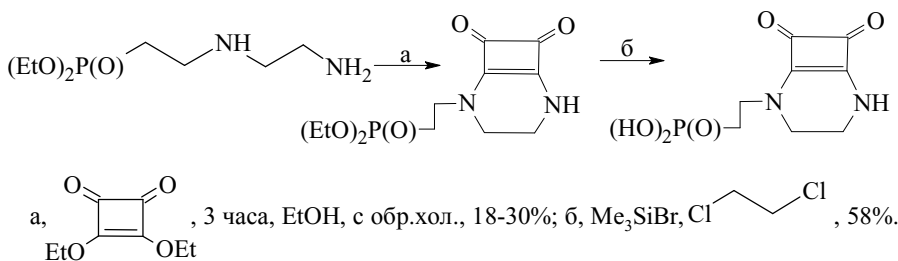


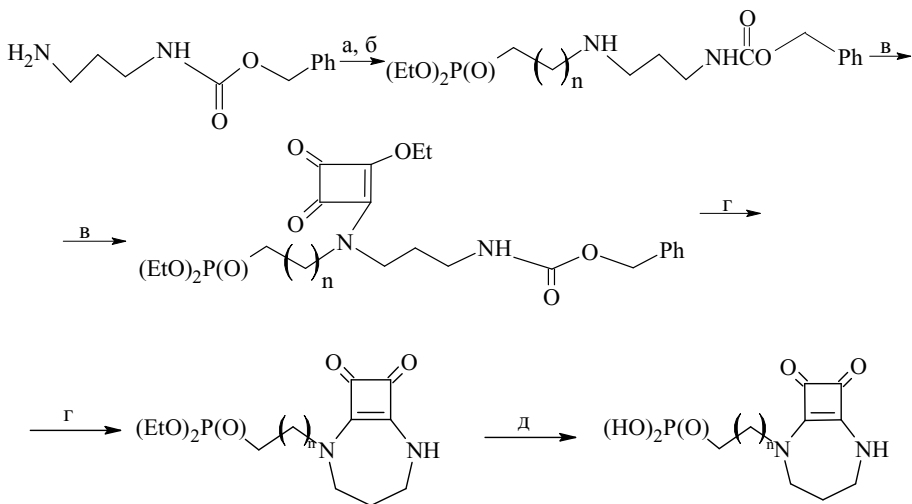
а, DIAD, PPh₃, ТГФ, 0°С до ком.темп., 69%; б, MeP(O)(OEt)₂, n-BuLi, BF₃·OEt₂, ТГФ, -78°С до ком.темп., 2 часа, затем NH₄Cl, 2 часа, 97%; в, DPPA, DIAD, PPh₃, CH₂Cl₂, 0°С до ком.темп., 20 часов, 85%; г, H₂, Pd(OH)₂, 20:1 MeOH/конц. HCl, 1 час, 100%; д, Na, NH₃, -78°С 5 мин., затем EtOH; е, Me₃SiBr, CH₂Cl₂, ком.темп., 4-6 часов, затем MeOH/H₂O (95:5), 4 часа, ком.темп., 95%. [215]



а, 2-фенилэтиламин, ТГФ; б, BF₃·OEt₂, N-гидрохисукцинимид, CH₂Cl₂; в, BF₃·OEt₂, n-PrSH, CH₂Cl₂; г, CH₂Cl₂, Et₃N, Ac₂O. [249]

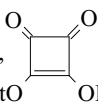
2.4 Соединения с дополнительной карбонильной группой



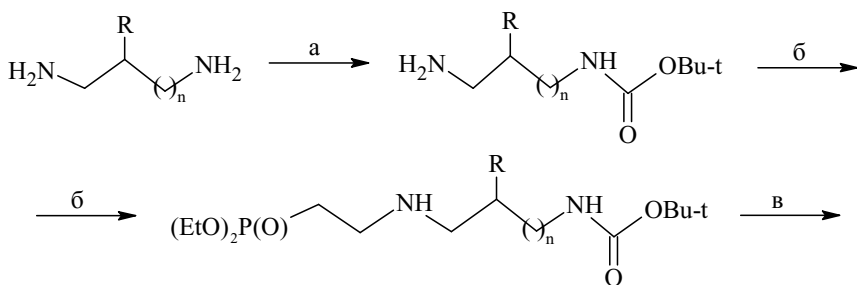


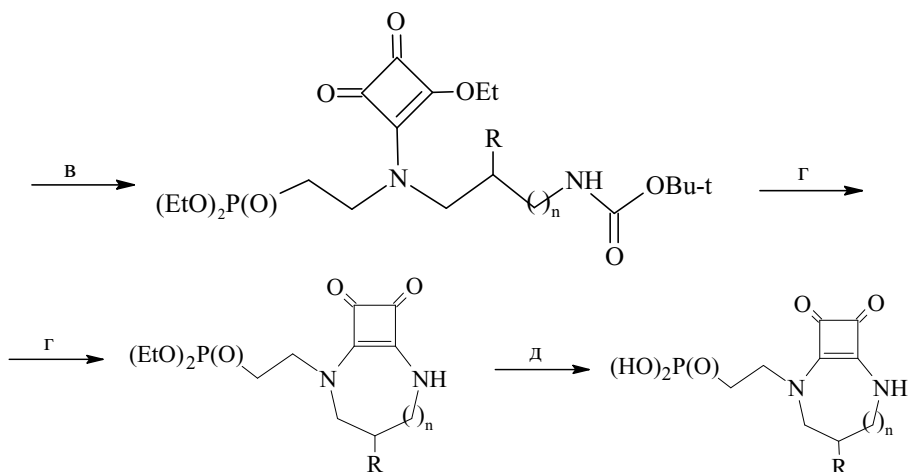
$n = 1, 2$

a, 1-(EtO)₂P(O)CH₂CHO, 2-NaCN, BH₃, HCl, MeOH, δ, (EtO)₂P(O)CH₂CH₂CH₂CH₂Br,

Na₂CO₃/EtOH; B, , EtOH; r, , 10% Pd/C, EtOH; d, 1 Me₃SiBr,

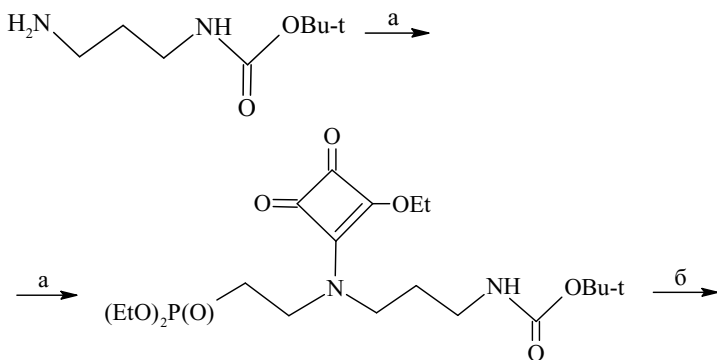
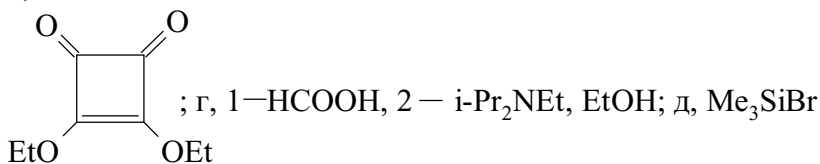
ClCH₂CH₂Cl, с обр. хол.; 2-H₂O

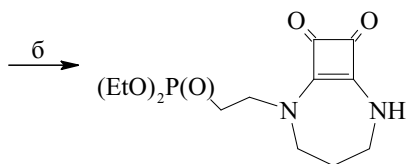




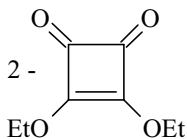
R = OH, n = 1; R = H, n = 2.

a, (t-BuOCO)₂O, MeCN; б, (EtO)₂P(O)CH₂CH₂CH₂Br, Na₂CO₃, EtOH;
 B,



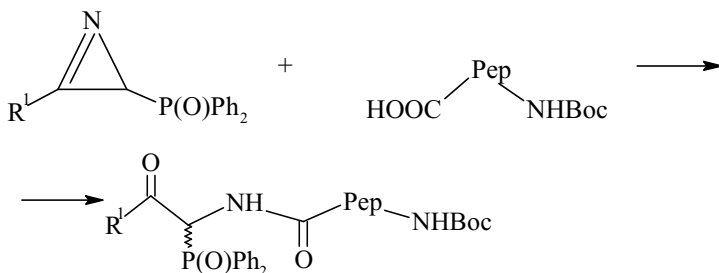
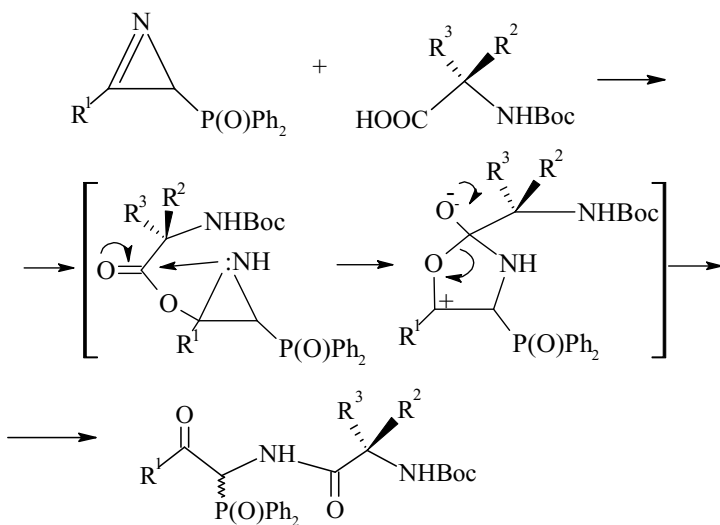


a, 1-(EtO)₂P(O)CH=CH₂, MeOH;



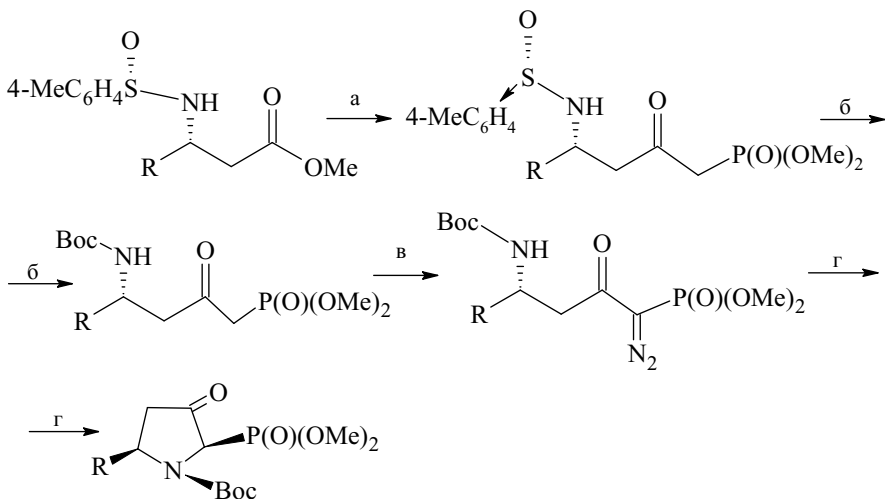
6, 1-CF₃COOH, CH₂Cl₂, 2-Et₃N, EtOH, 58%

[250]



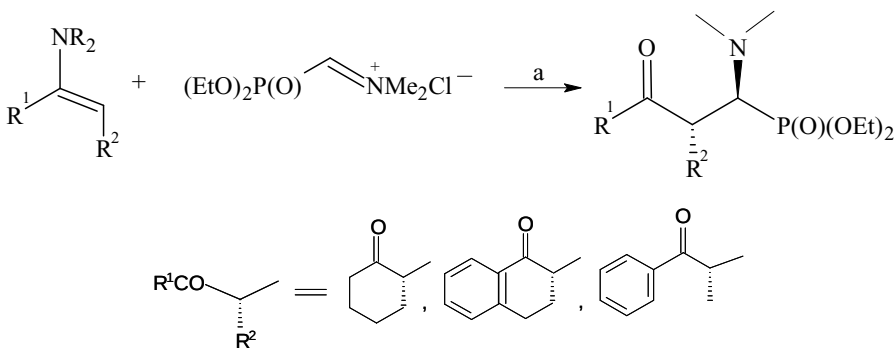
Pep - пептид [(s)-Gly-Phe, (s)-Ala-Gly-Gly]

[251]

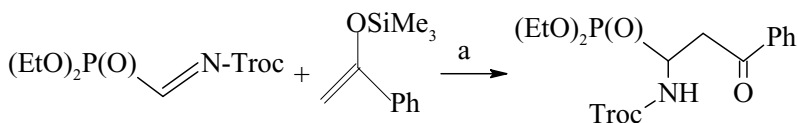


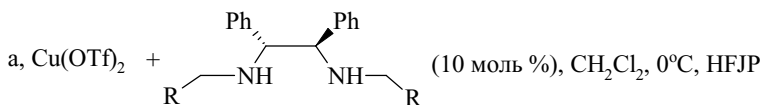
R=Ph, CH=CH₂, Me, n-Bu, t-Bu

а, MeP(O)(OMe)₂, BuLi, -78°C, 80-93%; б, 1 – CF₃COOH/MeOH, 2 – Boc₂O/Et₃N, DMAP, 80-90%; в, 1 – NaH, 2 – 4-ABSA, 83-91%; г, 4 мол % Rh₂(OAc)₄, DCM, 35°C; 4-ABSA-(4-ацетамидобензол-сульфонилазид) [35, 251]

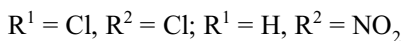
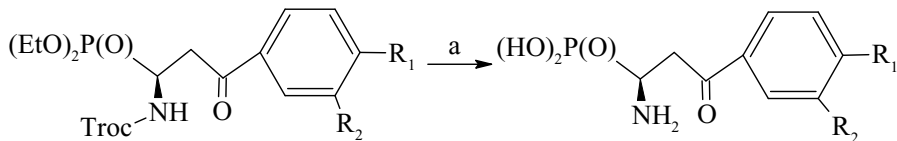


а, 1-CH₂Cl₂, -80°C ÷ -30°C, 15 часов, 2-HCl водн. [252]



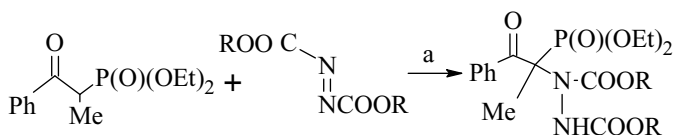


$\text{R} = \alpha\text{-Naph}$, HFIP-гексафтороизопропиловый спирт

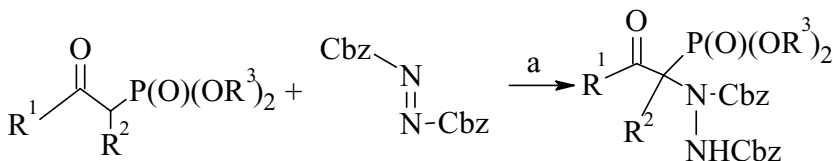
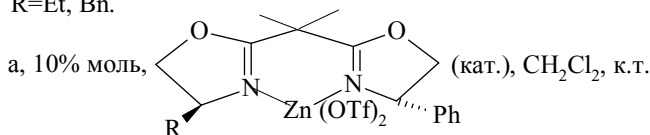


a, HCl , с обратным холодильником.

[253-254]



$\text{R} = \text{Et}$, Bn .

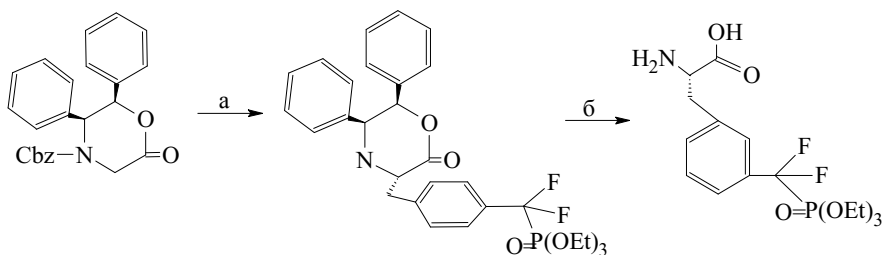


$\text{R}^1 = \text{Ph}$, Bn , Me , 2-Np; $\text{R}^2 = \text{Me}$, allyl; $\text{R}^3 = \text{Me}$, Et .

a, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -(S) 10% моль, CH_2Cl_2 , к.т. 48ч

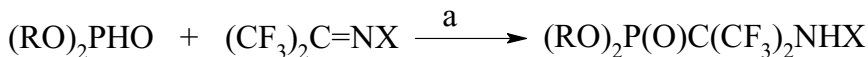
[255]

2.5 Соединения с атомами галогена



a, $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2/\text{ТГФ}$, -78°C , $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{Br}$

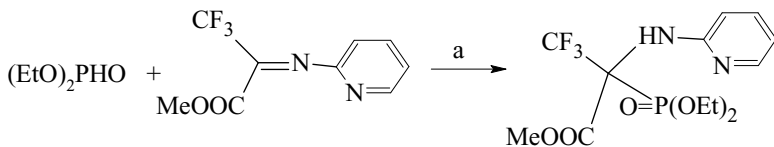
б, $\text{PdCl}_2/\text{EtOH}/\text{ТГФ}$, H_2 ; в, 1-FMOC-NHS/диоксан, $\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$, 2-BSTFA/ Me_3SiI . [256]



$\text{X}=\text{SO}_4\text{Ph}$, ROCO , COCF_3 , $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})$

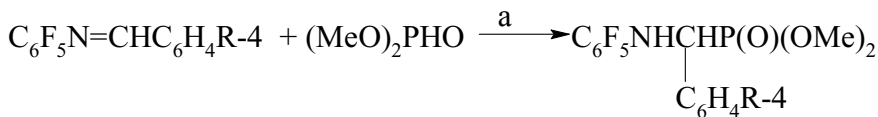
a, Et_2O , к.т.

[257-258]



a, Δ , C_6H_6

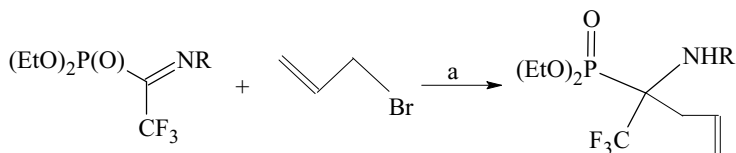
[259]



$\text{R}=\text{H}$, Me , MeO , Cl

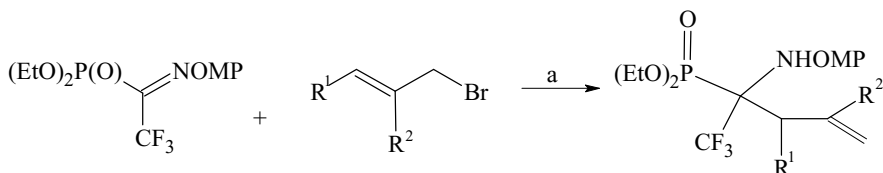
a, 60°C

[260]



R=2-MeOC₆H₄(OMP) (91%), Br (80%), Cbz (62%)

a, In, TTΦ, AcOH

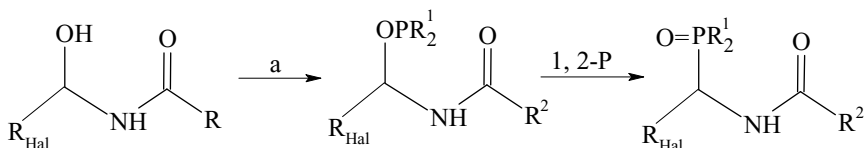


R¹=R²=H (91%); R¹=H, R²=Me (94%); R¹=Ph, R²=H (97%); R¹=Me, R²=H (93%)

R¹=H, R²=Br (91%);

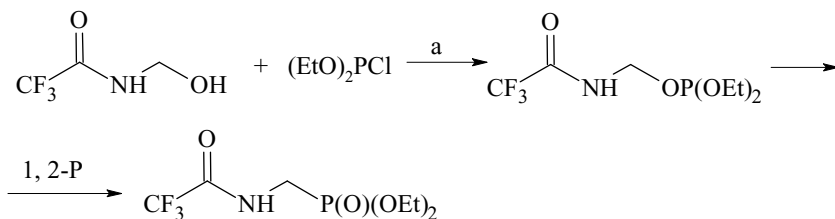
a, In, TTΦ, AcOH

[261]

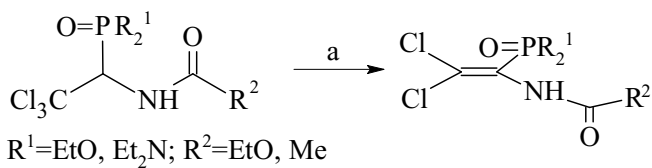


R_{Hal}=CCl₃, H(CF₂)₄; R¹=EtO, Ph, Et₂N, 2-OC₆H₄O; R²=Me, CH₂F, EtO, 2-ClC₆H₄, CF₃, MeO, Ph

a, R₂¹PCl, B

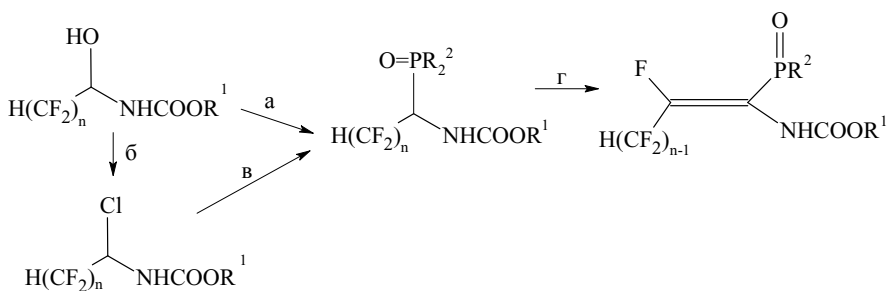


a, Et₃N



a, Et_3N

[177]

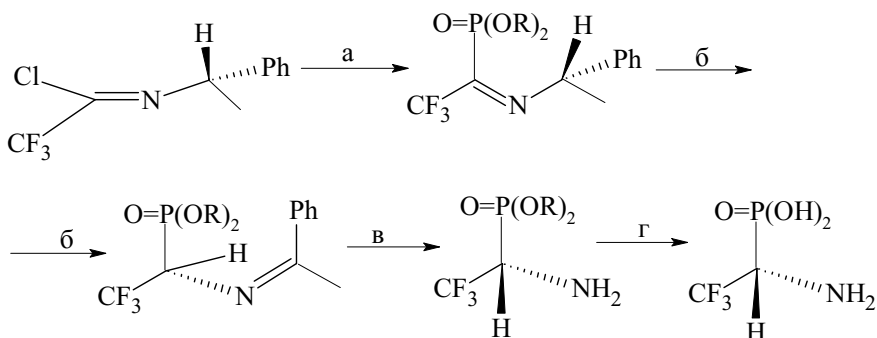


$\text{R}^1=\text{Me}, n=4$ (a); $n=6, \text{R}^1=\text{Et}$;

$\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{Et}, n=4$ (a); $\text{R}^1=\text{i-Pr}, n=4$ (b); $\text{R}^1=\text{Ph}, n=4$ (b); $\text{R}^1=\text{Et}, n=6; \text{R}^2=\text{Ph}$ (r);

a, R_2^2PCl ; B; ; $\bar{\delta}, n=4, \text{R}^1=\text{Me}, \text{SOCl}_2$; b, R_2^2POAlk ; r, B:

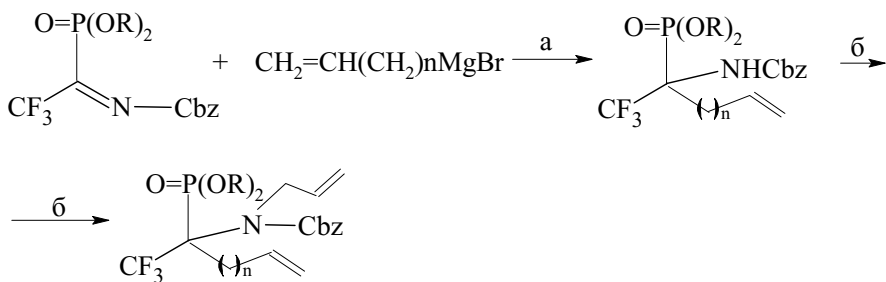
[262]



$\text{R}=\text{Et}, \text{n-Pr}, \text{n-Bu}, \text{i-Bu}$

a, $\text{P}(\text{OR})_3$; $\bar{\delta}$, B; ; B, $2\text{N HCl}, \text{Et}_2\text{O}, \text{к.т.}, \gamma, \text{O}^\nabla$, конц. HCl

[263]

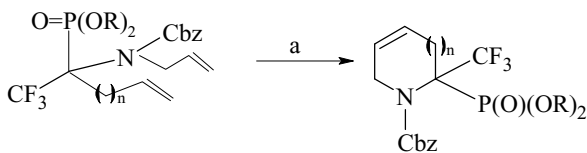


R=Me, Et; n=1,2

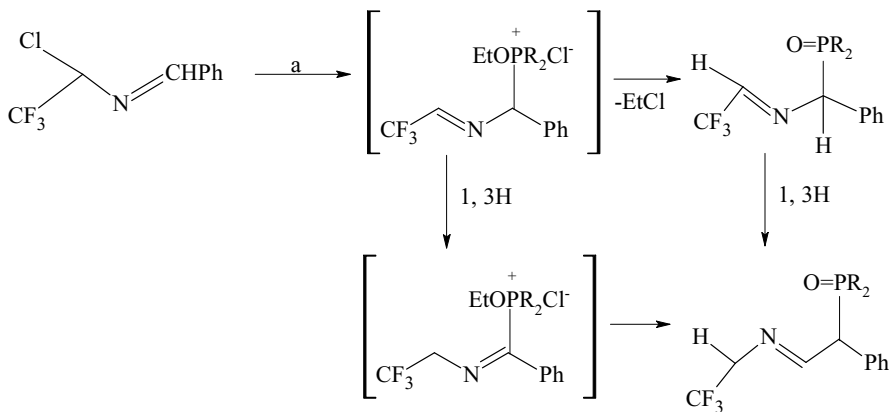
a, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$, Et_2O или ТГФ; б, 1-NaH / ДМФА, 0°C ,

$2\text{-CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$, 20°C

[264-267]



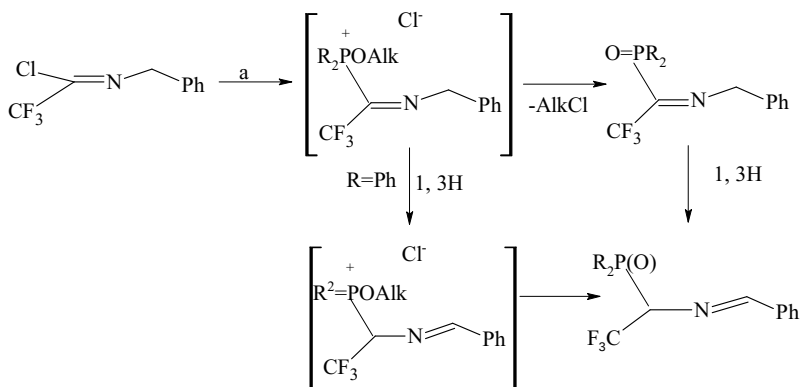
a, толуол, $[\text{RuCl}(\text{=C}=\text{C}=\text{CPh}_2)](\text{PCy}_3)(p\text{-cymene})\text{OTf}$ -катализатор, 80°C [264-267]



R=EtO, Ph

a, R_2POEt , Δ

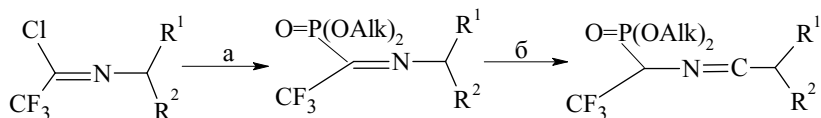
[268]



R=MeO, EtO, i-PrO, Me₃SiO, Ph, Et

a, R₂POAlk

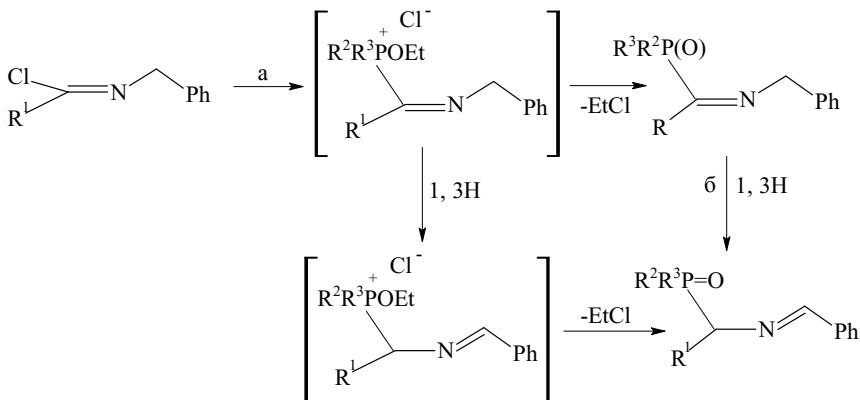
[269]



R¹=R²=H, Alk=Et (a); R¹=Me, R²=Ph, Alk=Me (δ), Et (b), i-Pr (r)

a, (AlkO)₃P; δ, b

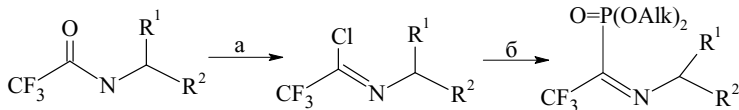
[269]



R¹=t-Bu, CF₃; R²=R³=EtO, Ph; R²=EtO, R³=Ph

a, R²R³POEt; δ, △

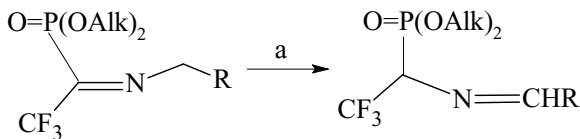
[269]



$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{Alk}=\text{Et}$ (а), $i\text{-Pr}$ (б); $\text{Alk}=\text{Et}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Me}$ (в), CH_2OMe (г), CF_3 (д), Ph (е); $\text{Alk}=i\text{-Pr}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{CF}_3$ (ж); $\text{Alk}=\text{Me}$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$ (з); $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$, $\text{Alk}=\text{Et}$ (и), $i\text{-Pr}$ (к); $\text{Alk}=\text{Et}$, $\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_4$ (л)

а, X_2PCl_3 ; б, $(\text{AlkO})_3\text{P}$, 100-130°C

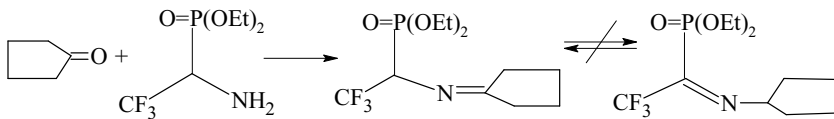
[270]



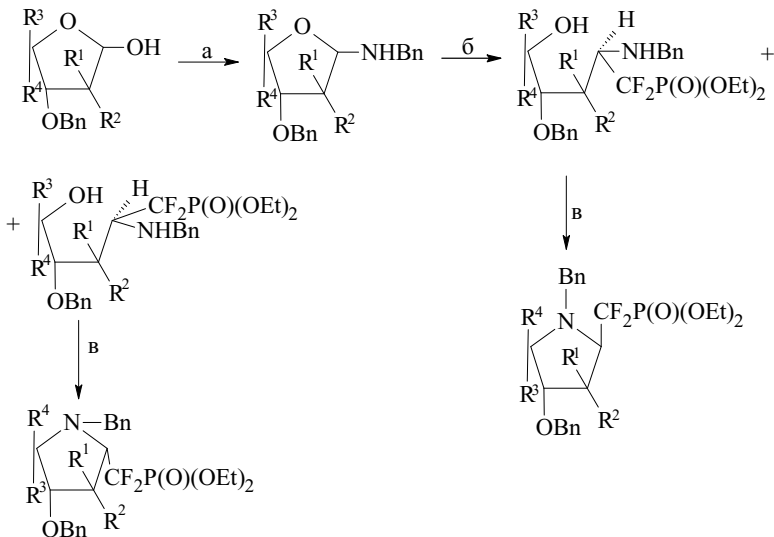
$\text{R}=\text{Me}$, H , CH_2OMe , Ph , CF_3

а, Δ или $\ddot{\text{B}}$

[270]



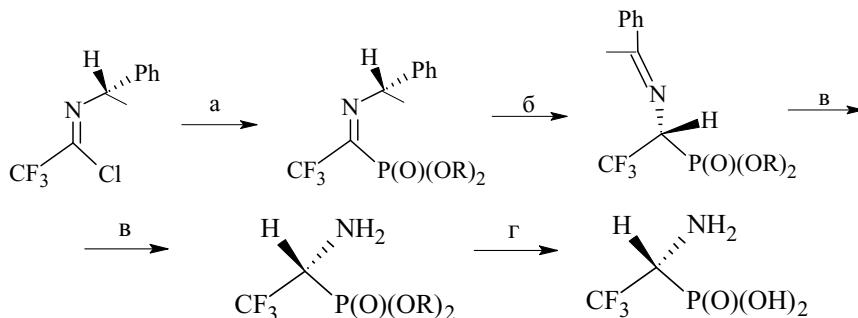
[270]



$R^1=OBn, R^2=R^4=H, R^3=CH_2OBn;$
 $R^1=R^4=H, R^2=OBn, R^3=CH_2OBn;$
 $R^1=OBn, R^2=R^3=H, R^4=CH_2OBn;$

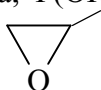
а, $BnNH_2, CH_2Cl_2$, молек. сито; $(EtO)_2P(O)CF_2H$, LDA, ТГФ-гексан, $-78^\circ C$; в, $MsCl, C_5H_5N$.

[87]

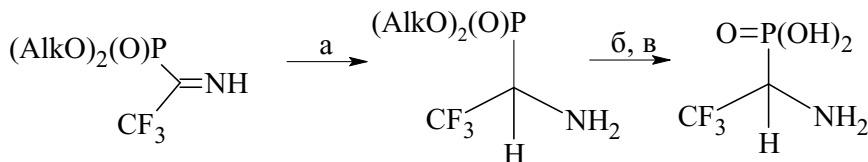


$R = Et, n\text{-}Pr, i\text{-}Pr, n\text{-}Bu, i\text{-}Bu$

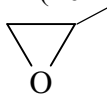
а, $P(OR)_3$; б, основание; в, 2N HCl , ком. темп.; г, конц. HCl ,



[263]

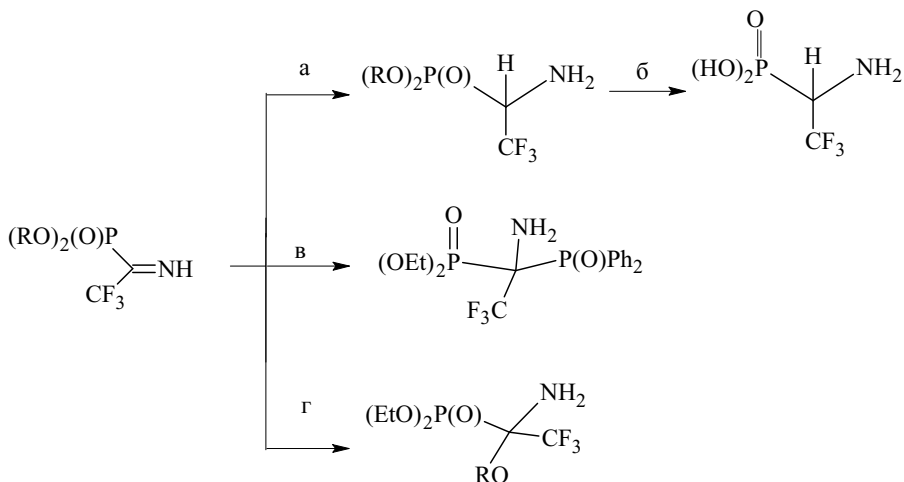


а, восстанавливающий агент - CatBH (пирокатехинборан), хиральный катализатор - (R)- или (S)-OAB (метилоксазаборолидины), ТГФ, $-78^\circ C$;

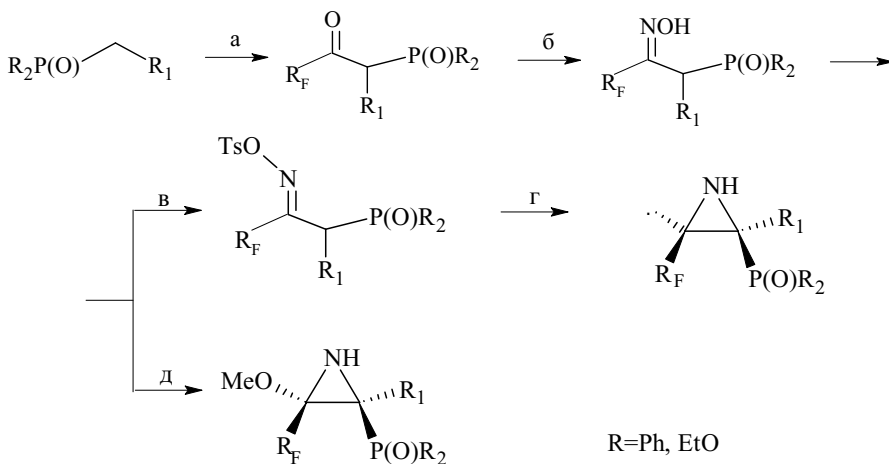


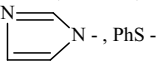
б, 6N HCl , $100^\circ C$, 6 часов; в,

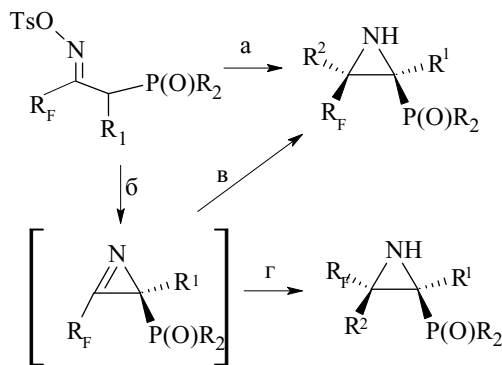
[271]



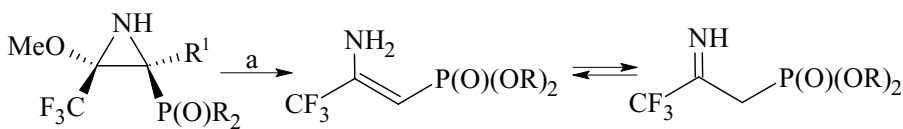
а, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, ТГФ, -20°C ; б, 6N HCl, 100°C , 6 часов; в, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$, Et_2O , ком. темп., 7 дней; г, ROH (R=Me, Et, 2- PrCH_2), 10 часов. [272]



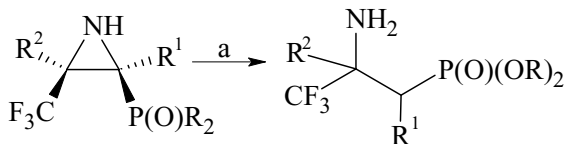
а, 1-LDA/ТГФ, 2- $\text{R}_\text{F}\text{CO}_2\text{Et}$, 3- H_3O^+ ; б, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ /Py, EtOH; в, NaH, TsCl, ТГФ, 0°C до комн. темп.; г, основание, HX , X=  ; д, основание, MeOH.



a, R^2MgBr , TГФ, -78°C , комн. темп.; δ , R^2MgBr ; B , R^2MgBr ; Γ , R^2MgBr .



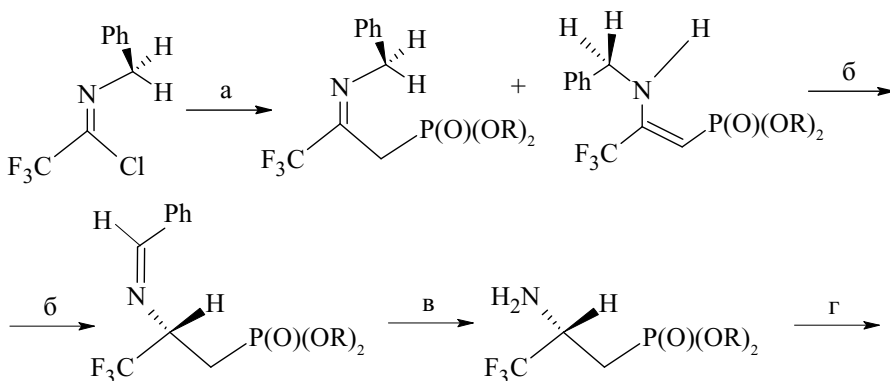
a, $\text{Pd/C/NH}_4\text{HCO}_3$, EtOH, с обр. хол.

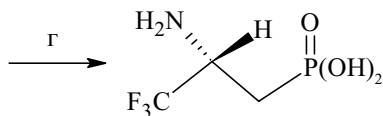


$\text{R}=\text{Ph}$, OEt; $\text{R}^1=\text{H}$, Me; $\text{R}^2=\text{Me}$, Et, n-Pr, Ph

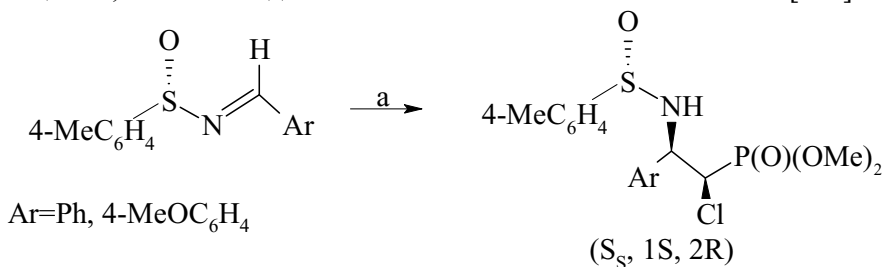
a, $\text{Pd/C/NH}_4\text{HCO}_3$, EtOH, с обр. хол.

[273]

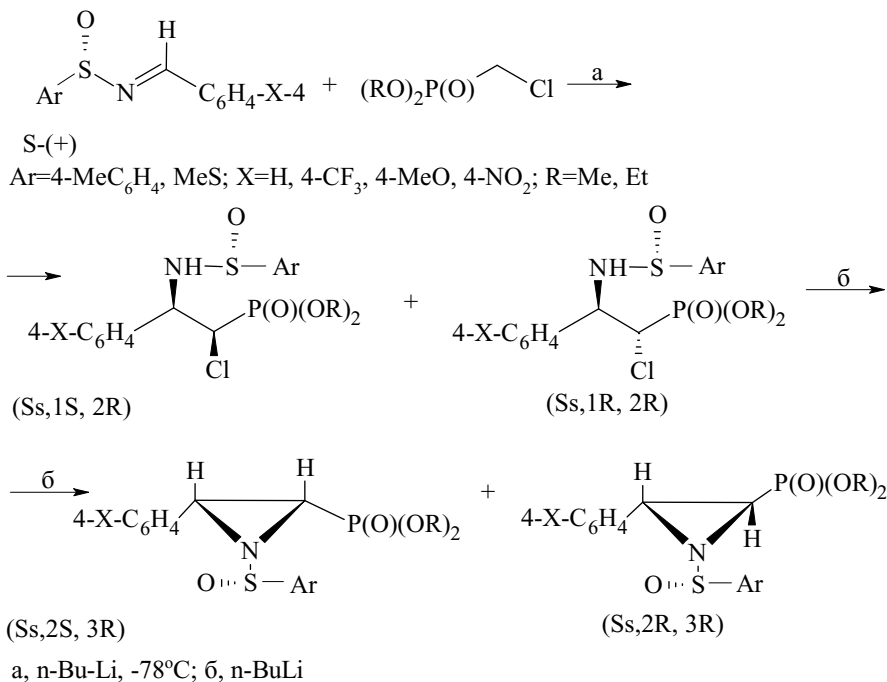


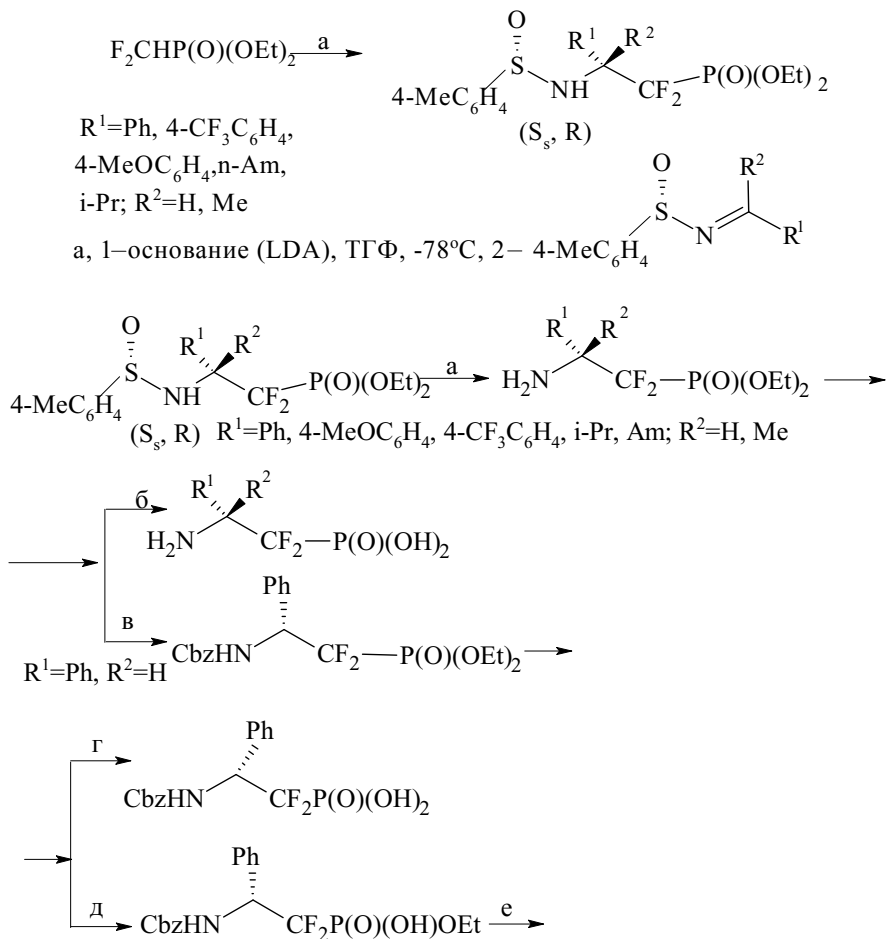
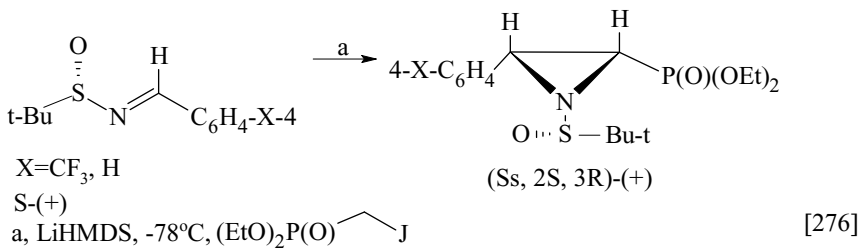


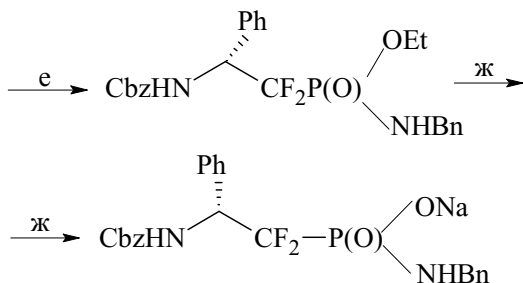
а, $\text{MeP}(\text{O})(\text{OR})_2$, Bu-Li ; б, основание; в, 2N HCl , Et_2O , ком. темп.; г, конц. HCl , этиленоксид [274]



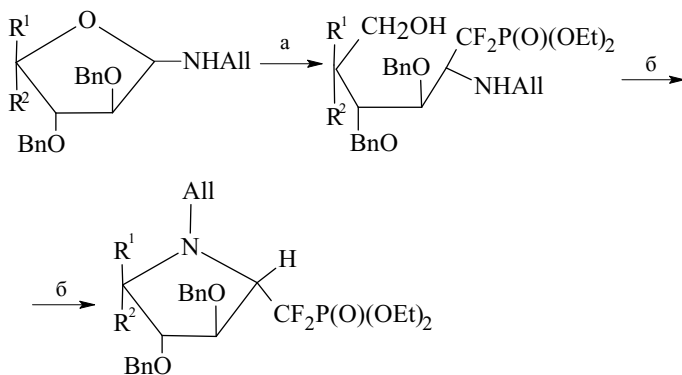
а, $n\text{-BuLi}$, -78°C , $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{—CH}_2\text{—Cl}$ [275]





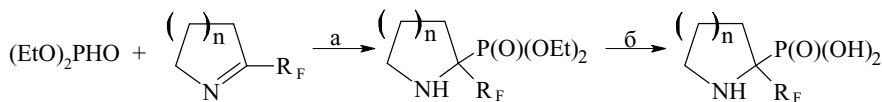
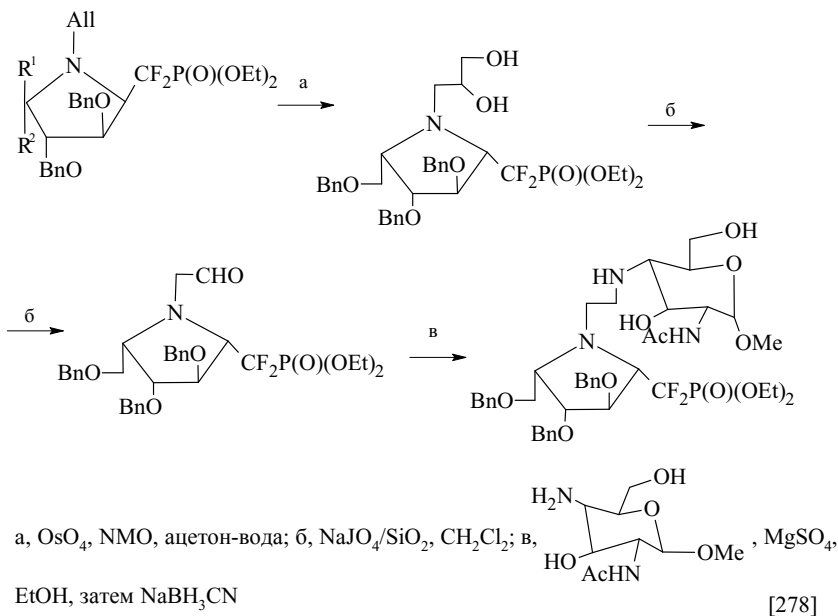


а, CF_3COOH , EtOH; б, 1 – 10 NHCl, 2 – , 77-97%; в, CbzCl, K_2CO_3 , ТГФ; 70-90%; г, 1 – Me_3SiBr , 2 – H_2O , 69%; д, 1 – NaI, ацетон, 2 – H^+ , 75%; е, 1 – EtOH, EtONa, 2 – $(\text{COCl})_2$, ДМФ, 3 – Et_3N , 4 – BnNH_2 , 61%; ж, NaI, MeCOEt, 73% [277]



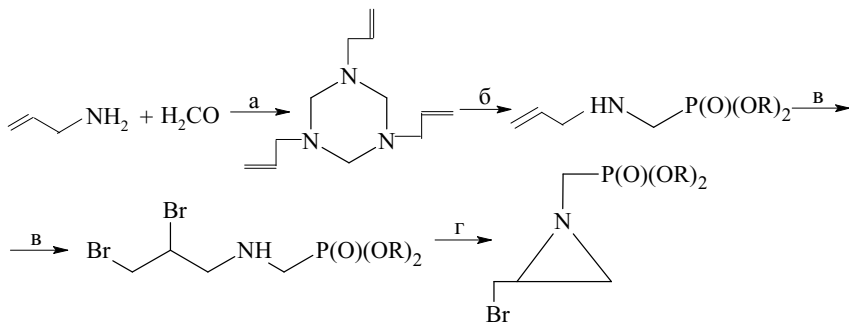
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OBn}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (а); $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OBn}$ (б)

а, $\text{HCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, LDA, ТГФ-гексан, -78°C ; б, MeSO_2Cl , пиридин



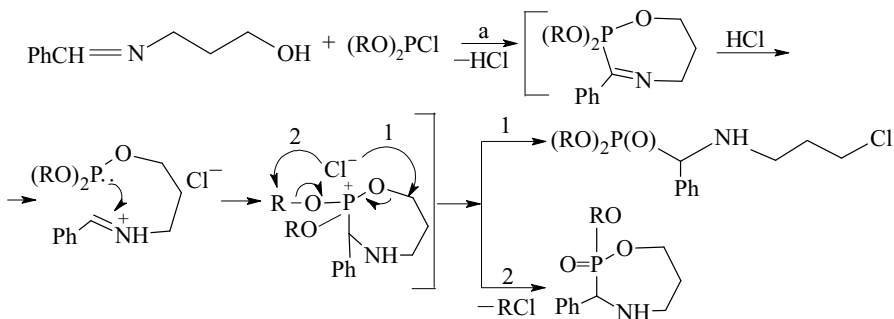
$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$, C_2F_5 , $n=1,2$

а, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ком. темп., 12-48 часов; б, $1\text{-Me}_3\text{SiBr}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2-MeOH , $3\text{-}\triangle\text{O}$ [137]



$\text{R} = \text{Et}$, $i\text{-Pr}$, $n\text{-Bu}$

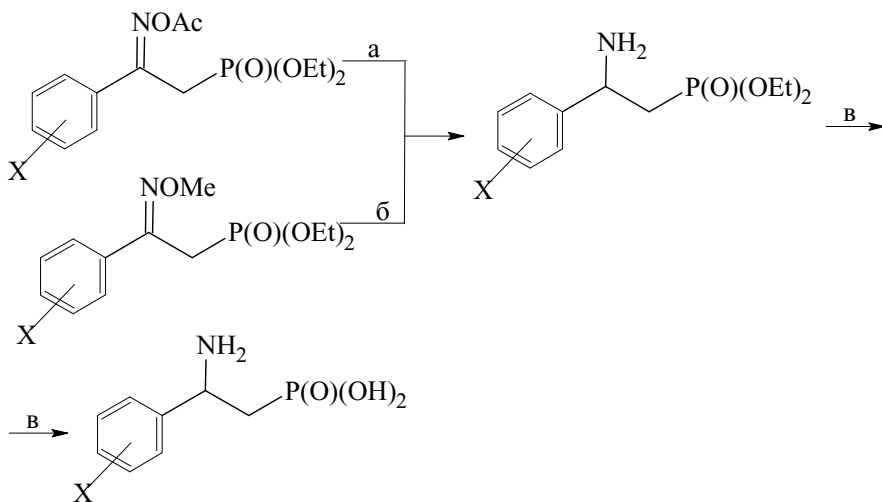
а, к.т., 30 мин., 98%; б, $(\text{RO})_2\text{PHO}$, 100°C , 15 часов, 32-44%; в, 1- HBr , 2- $\text{Br}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5 часов, к.т., 3- NaOH водн.; г, NaBH_4 , MeOH , 65°C , 15 часов [279]



$\text{R}=\text{Et}, i\text{-Pr}$

а, CHCl_3 , 0° , затем 20°C , 2 часа

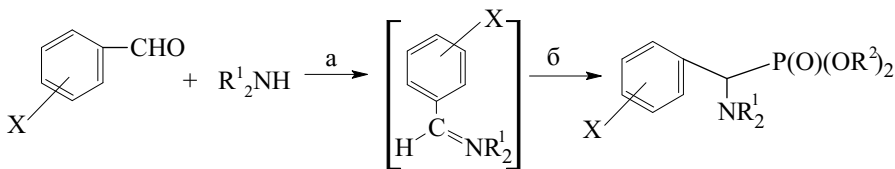
[280]



$\text{X}=2,4\text{-Cl}_2, 3,4\text{-Cl}_2$

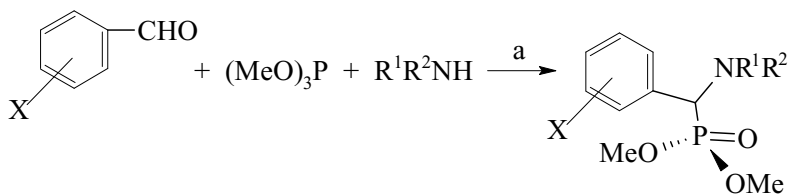
а, RaNi , 80°C , EtOH , H_2 ; б, RaNi , 100°C , EtOH , H_2 ; в, 20% HCl

[281]



X = 4-Cl, 2,4-Cl₂; R¹ = Et, 2R¹ (CH₂)₄, (CH₂)₅

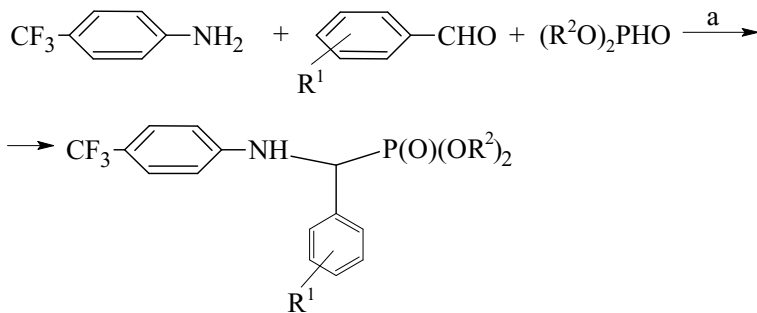
a, LiClO₄, эфир, ком.темп.; б, (R²O)₃P, эфир, ком.темп., 5 минут [282]



X = 2-Cl, 4-Cl₂; R¹ = Ph, Bn, 4-ClC₆H₄; R² = H, Bn

a, HOCCOOH, 50°C, 2 часа

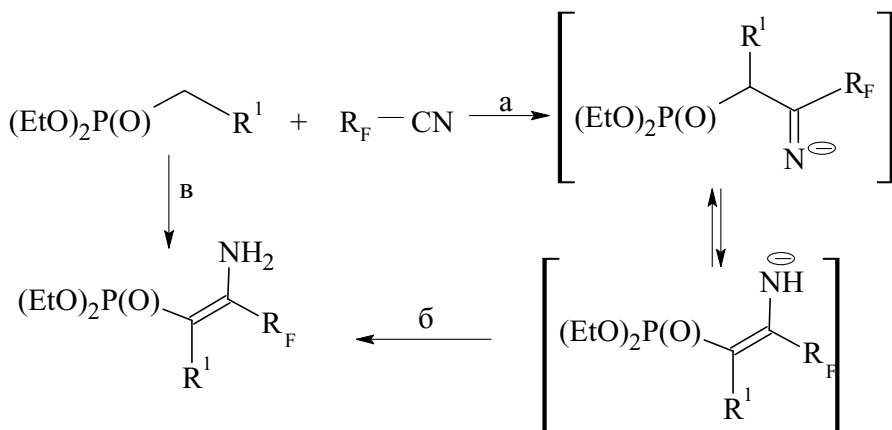
[283]



R¹ = 4CF₃, 3-F; R² = Me, Et, i-Pr, n-Pr, n-Bu

a, Et₂O · BF₃, MCW

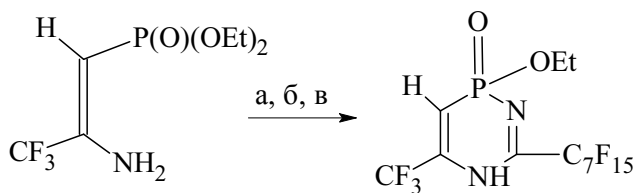
[284]



$\text{R}^1=\text{H}, \text{Me}; \text{R}_\text{F}=\text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_7\text{F}_{15}, \text{CH}_2\text{F}; \text{B}=\text{MeLi}, \text{LDA};$

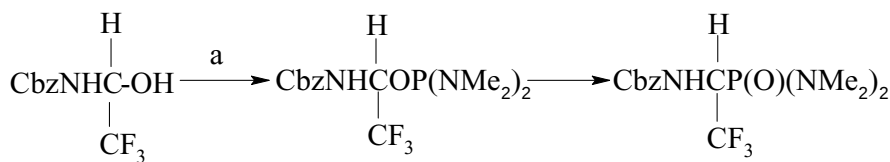
$\text{a}, \text{B}; \text{b}, \text{H}_2\text{O}; \text{B}, 1-\text{B}, 2-\text{R}_\text{F}\text{CN}, 3-\text{H}_2\text{O}$

[285]



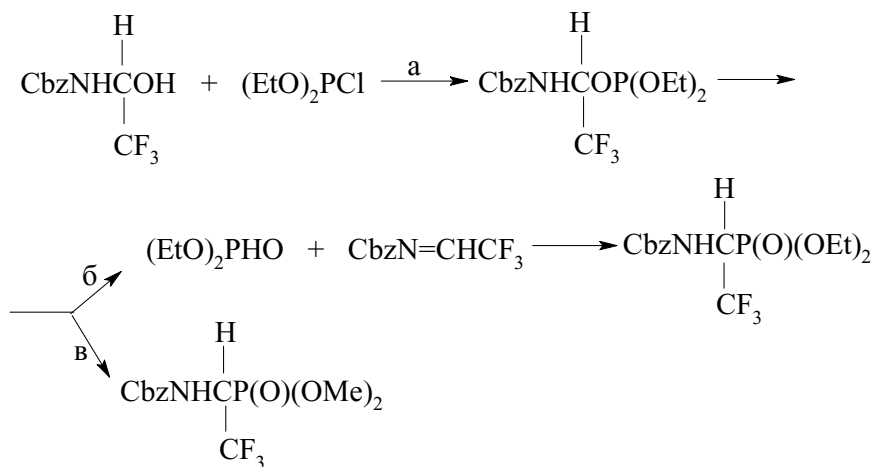
$\text{a}, \text{MeLi}; \text{THF}; \text{b}, \text{C}_7\text{F}_{15}\text{CN}; \text{B}, \text{H}_2\text{O}$

[286]



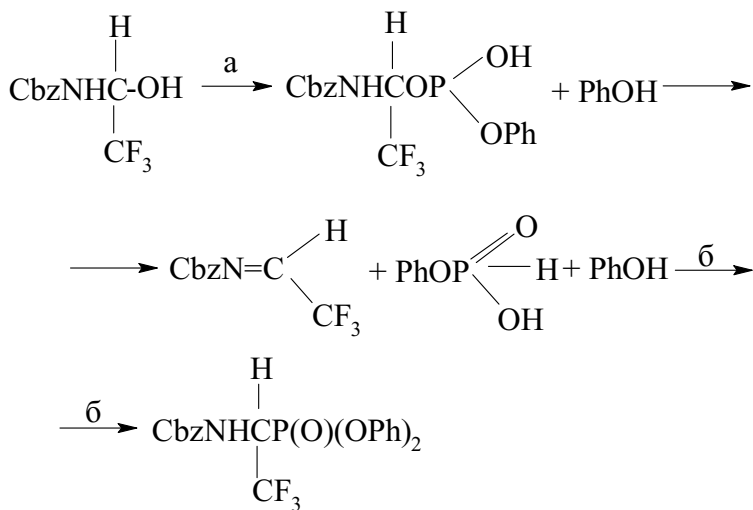
$\text{a}, (\text{Me}_2\text{N})_2\text{PCl}$

[287]



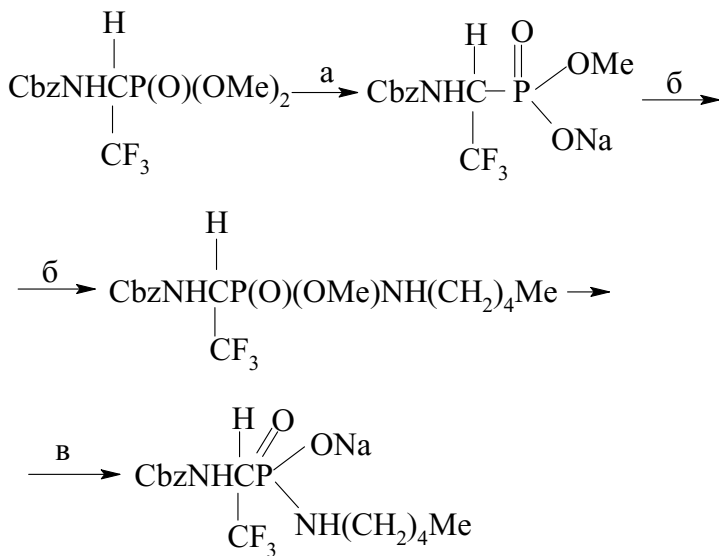
a, $\bar{\text{b}}$, $\ddot{\text{B}}$; B, (MeO)₂PHO

[287]

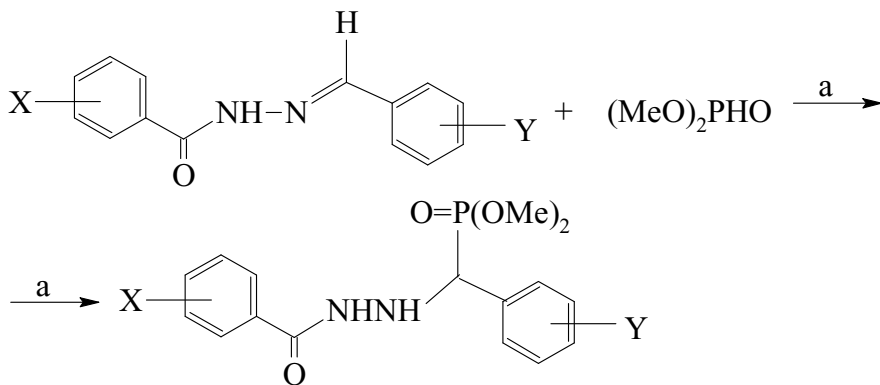


a, (PhO)₂PHO, $\ddot{\text{B}}$; $\bar{\text{b}}$, (PhO)₂PHO

[287]



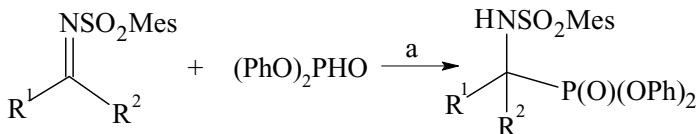
a, NaI; б, 1-(COCl)₂, ДМФА, 2-Me(CH₂)₄NH₂; в, NaI [287]



X=H, 4-Cl, 4-NO₂, Y=H, 4-Cl, 4-Me

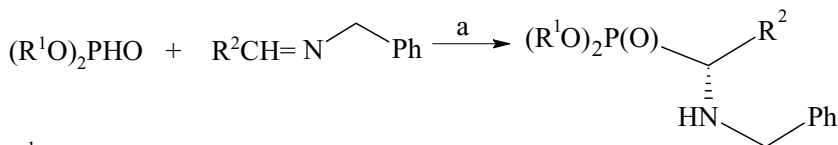
a, BF₃ · Et₂O, CH₂Cl₂

[288]



$\text{R}^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $3\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, нафталин-2, с-Нex, PhCH_2CH_2 ; $\text{R}^2=\text{Me}$, Et.

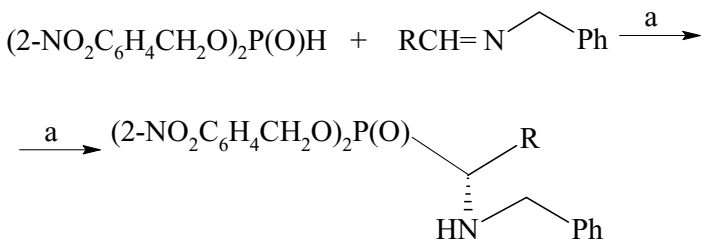
a, Na_2CO_3 , кат., толуол, -20°C ; кат.=хинин [289-290]



$\text{R}^1=\text{CF}_3$, ClCH_2CH_2 , Ph, $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$;

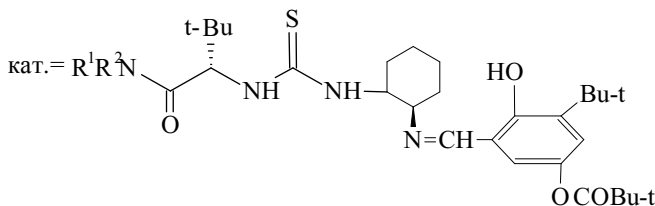
$\text{R}^2=\text{Ph}$, пентил-3

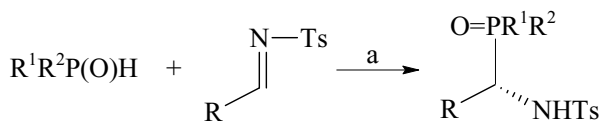
a, (10 моль %) кат., толуол, -23°C ;



$\text{R}=2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $3\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, Ph, i-Pr, t-Bu, $4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, нафталинил-2, пиридил-2, фурил-2, тиенил-2, пирролил-2.

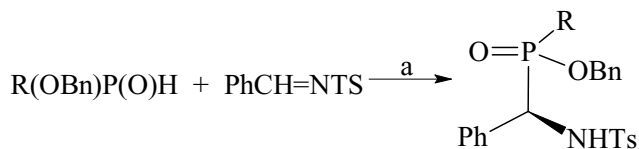
a, (10 моль %) кат., Et_2O [291]





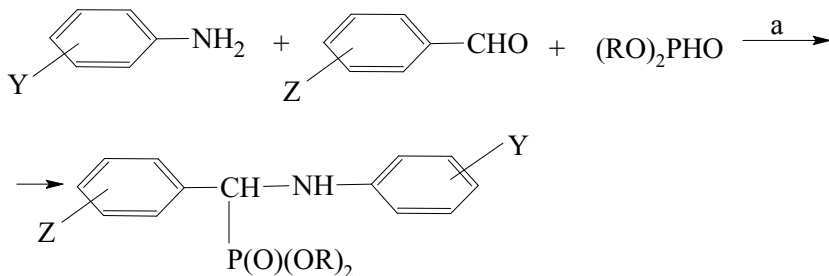
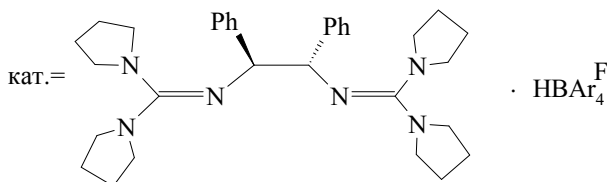
$R^1=R^2=2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, нафталинил-1, $R=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, нафталинил-2, фурил-2, t-Bu, Ph; $R^1=Ph$, $R^2=\text{нафталинил-1}$ [291]

a, кат., -50°C , ТГФ



$R=\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, нафталинил-2, $4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, транс- $PhCH=CH$

a, (10 моль) кат., CH_2Cl_2 : толуол 1:1, -40°C [292]



$Z=4\text{-Cl}$, $Y=\text{H}$, 4-NO_2 , 3-NO_2

a, 5 моль % $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, 5-10 мин., 90-95%

[293]

2.6 Биологическая активность аминоксфорильных соединений с дополнительной характеристической группой

В подавляющем большинстве публикаций отмечается разнообразная биологическая активность АФС, особенно, содержащих дополнительную характеристическую группу, в частности, гидроксильную группу. Они обладают высоким антибактериальным, антивирусным, пестицидным, гербицидным, фунгицидным, противораковым действием. Поэтому они были предложены к использованию в медицине в качестве бактерицидных, антивирусных средств, в агрохимии как пестициды, гербициды, фунгициды. АФС используются также как ингибиторы протеолитических энзимов, таких как, человеческий ренин и человеческая иммундефицитная вирусная протеаза (HIV-протеаза). Найдены также вещества, влияющие на рост растений, являющиеся гаптенами в развитии каталитических антител. Они селективно ингибируют пептидазы и протеиназы. Некоторые соединения оказывают влияние на метаболизм кости и предложены для лечения костяного метаболизма и остеопороза.

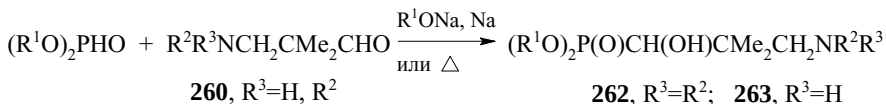
Следует отметить, что высокую биологическую активность проявляют вещества с различным расположением фосфорильной и аминной групп. Особенно в исследованиях последнего десятилетия показано, что биологическую активность проявляют не только 1-аминоалкилфосфорильные, но и 2-, 3- и 4-аминоалкилфосфорильные соединения. В то же время следует подчеркнуть, что химия 3- и 4-аминоксфорильных соединений практически не разработана и поэтому исследования в этой области будут востребованными и актуальными.

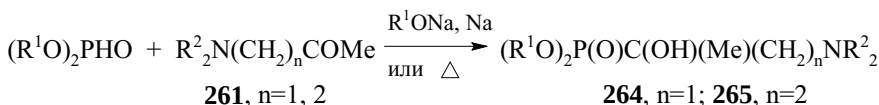
3 Некоторые результаты синтеза и изучения строения функционализированных АФС

3.1 Обсуждение результатов

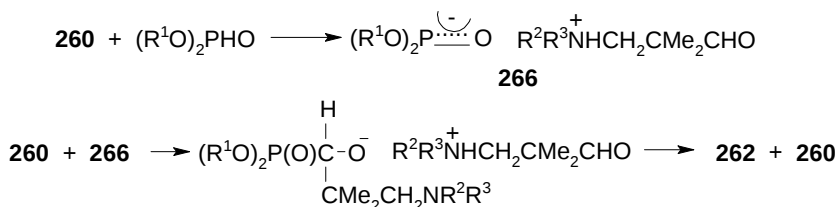
Мы обратили внимание на то, что, хотя первые представители гидроксилсодержащих аминоалкилфосфорильных соединений (фосфонатов, фосфинатов и оксидов третичных фосфинов) были получены еще в 1969 году [90], к 2001 году их синтезу было посвящено лишь около 20 работ. Были описаны соединения с различным вариантом взаимного расположения фосфорильной, гидроксильной и аминной групп. Но, в основном, это были соединения, содержащие аминокгруппу в положении-1, и значительно реже в положении-2. Вещества с аминокгруппой в положении-3 не были описаны в литературе, хотя изомерные им 1-амино-3-гидроксиалкилфосфонаты были известны [44]. Поэтому мы осуществили синтез и исследование свойств 1-гидрокси-2- и 3-аминоалкилфосфоновых эфиров [99-100]. Из литературы следует, что хорошо разработаны способы получения таких аминокзамещенных карбонильных соединений, как 3-(диалкиламино)- и 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей (260) [294] и метил(алкиламино)метил- и метил-2-(диалкиламино)этилкетон (261) [295]. Поэтому было решено провести синтез гидроксилсодержащих аминоалкилфосфорильных соединений (262-265), используя реакцию Абрамова.

Соединения (262-265) были получены взаимодействием диалкилфосфористых кислот с аминокзамещенными карбонильными соединениями (260) и (261) [99-100, 102, 296-307].

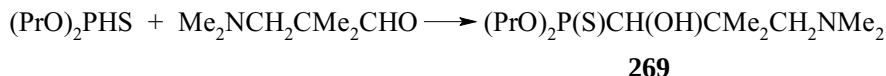
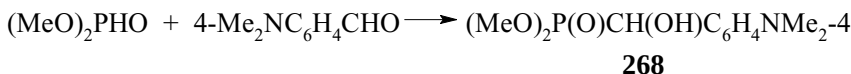
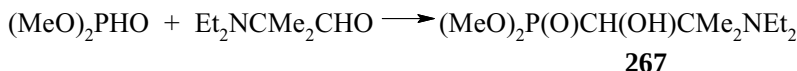




В качестве катализатора использовали спиртовый раствор алкоголята или незначительное количество натрия. Синтез веществ (262-265) можно осуществить нагреванием смеси диалкилфосфита с соединениями (260) и (261). Благодаря наличию вторичной или третичной аминогруппы в исходных альдегидах и кетонах в этих реакциях реализуется нуклеофильный катализ. На примере аминокальдегидов (260) его можно представить следующим образом [306-307]:

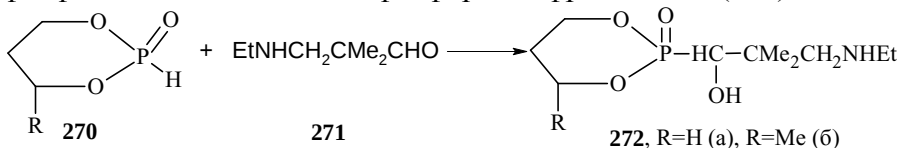


Для сравнения при решении структурных задач были синтезированы также фосфонаты (267) с аминной группой в положении-2 по отношению к фосфорильной группе и (268) с аминогруппой в ароматическом кольце, а также тиофосфонат (269) [306-607]. Два аналога соединения (269) были получены ранее [308-309].



Нами также впервые установлено, что взаимодействие 3-(этиламино)-2,2-диметилпропаналя (271) с циклическими фосфитами, в частности с диоксафосфоланами (270) происходит в

мягких условиях в отсутствии дополнительного катализатора, т.к. этиламинная группа исходного альдегида играет роль основного катализатора. Были синтезированы гидроксаминофосфонаты с циклическим фосфорным фрагментом (272).



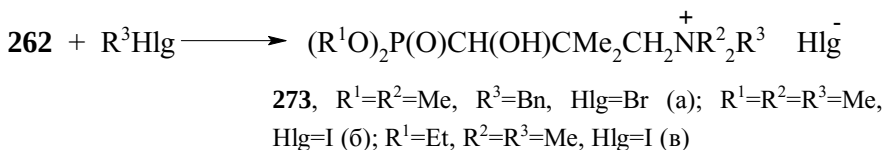
Строение продуктов (262-272) были подтверждено ИК- и ЯМР спектрами на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P .

В спектрах ЯМР ^{31}P соединений (262-268) обнаруживаются синглетный сигнал с δ_{P} 27-28 м.д., а вещества (269) – с δ_{P} 92 м.д., подтверждающие ближайшее окружение атомов фосфора $\text{O}_2\text{P}(\text{O})\text{C}$ и $\text{O}_2\text{P}(\text{S})\text{C}$, соответственно.

Обращает на себя внимание форма и положение сигнала гидроксильного протона в веществах (262-263) и (265): он сильно уширен и сдвинут в область слабых полей: δ 7.10-8.52 м.д. В функциональнозамещенных 1-гидроксиалкилфосфонатах, не содержащих аминную группу, этот сигнал узкий и проявляется в области более сильных полей: δ 4.8-5.5 м.д. [310-311].

В 2-амино-1-гидроксиалкилфосфонатах (264) и (267) и соединении с аминогруппой в жестком ароматическом фрагменте (268) он также находится в сильном поле: δ 4.60, 4.13 и 4.35 м.д., соответственно. Можно было предположить образование циклической структуры в результате проявления сильной водородной связи (ВС) между гидроксильной и диалкиламинной группами в соединениях (262-263) и (265).

Косвенным химическим подтверждением этого предположения является сдвиг сигнала гидроксильного протона из слабого поля в сильное при кватернизации веществ (262) в четвертичные аммониевые соли (273) [306-307].



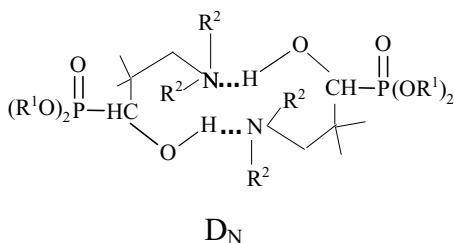
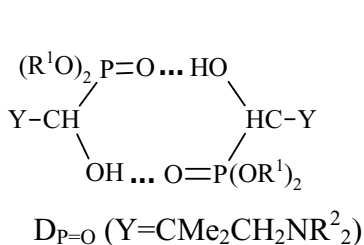
Из сравнения спектров ЯМР 1H и ^{13}C исходного амина (262а) и его соли (273в) следует, что в спектре ЯМР 1H основные изменения произошли в области проявления гидроксильного протона и ядер водородов у атомов углерода, непосредственно связанных с кватернизированным азотом, а в спектре ЯМР ^{13}C – в области проявления самих вышеотмеченных атомов углерода. Так, сигнал протона гидроксила сместился в область сильных полей (δ , м.д.): 7.5 с $\rightarrow$ 5.05 с, т.е. в область, где он наблюдается в незамещенных аминогруппой 1-гидроксиалкилфосфонатах, 2-амино-1-гидроксиалкилфосфонате (267) и в соединении с аминогруппой в ароматическом фрагменте (268). Об осуществлении кватернизации N(III) свидетельствуют низкопольный сдвиг сигналов ядер водородов метилена и метилов, непосредственно связанных с атомом азота (δ , м.д.): 2.15 д $\rightarrow$ 3.15 д, 3.15 д $\rightarrow$ 3.84 м, 2.25 с $\rightarrow$ 3.59 с. Резонансные сигналы атомов углерода этих групп также оказались в более слабом поле (δ , м.д.): 68.68 д $\rightarrow$ 74.10 д (CH_2N^+), 46.87 с $\rightarrow$ 56.5 с (NMe_3). Аналогичная картина наблюдается и в случае соли $(MeO)_2P(O)C(OH)(Me)CH_2CH_2N^+MeEt_2I^-$, полученной взаимодействием метилиодида с соединением (6).

Тионфосфорильная группа по протоноакцепторной способности значительно уступает фосфорильной группе, и поэтому в соединении (269) мы ожидали образования $BC\ N...OH$, нежели $P=S...HO$. Действительно, в тионфосфонате (269) резонансный сигнал гидроксильного водорода, как и в соединениях (3), находится в слабом поле: δ 7.48 м.д. [306-307].

Следует обратить внимание на наличие в исследуемых соединениях (262-268) конкурирующих по протоноакцепторной способности групп ($R_2N > P=O > P-O$), склонных в различной

степени к образованию различных МВС и ВВС [312-313], в частности, к ВВС с формированием ненапряженного шестичленного цикла ...NCCCOH... и напряженных пятичленных циклов (...O=PON..., ...OPON... и ... NCCON ...) Поэтому мы предприняли исследование ВС в веществах (262а) методами ИК-спектроскопии и квантовой химии [101, 305-307, 314].

Эксперименты с вариацией среды, фазы и температуры выявили четкий пик νOH при $\sim 3300\text{ см}^{-1}$, широкие полосы при $\sim 3150\text{ см}^{-1}$, пологое размытое поглощение – «крыло» при $\sim 2730\text{ см}^{-1}$. Из дифференциальных спектрограмм следует двухкомпонентность полосы при $\sim 3150\text{ см}^{-1}$ ($\nu\text{OH} \sim 3200\text{ см}^{-1}$ и $\nu\text{OH} \sim 3100\text{ см}^{-1}$). Полоса при 3300 см^{-1} довлеет в жидкой фазе, ее интенсивность возрастает по мере охлаждения конденсированной фазы и при увеличении концентрации растворов она оказывается единственной в кристаллическом состоянии. Полоса при $\sim 2780\text{ см}^{-1}$, явно видимая в дифференциальных спектрах, проявляется в виде длинноволнового склона поглощения νCH у жидкостей и концентрированных растворов, сопровождает рост полосы 3300 см^{-1} при охлаждении. Поглощения с максимумами ~ 3300 и $\sim 2730\text{ см}^{-1}$ исчезают в разбавленных растворах. При этом полосы поглощения свободных гидроксильных групп не наблюдаются ни в жидкостях, ни в концентрированных или разбавленных растворах. Из вышеизложенного и литературных данных [315-318], их следует отнести к циклическим димерным ассоциатам с МВС $\text{OH}\dots\text{O}=\text{P}$ ($\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$) и $\text{OH}\dots\text{NR}_2^2$ (D_{N}).



Свободная гидроксильная группа в 1-гидроксиалкил-фосфорильных соединениях поглощает при $\sim 3610\text{ см}^{-1}$, как и фенольная [312]. Сдвиги $\Delta\nu_{\text{OH}}$ в среде CCl_4 при водородных связях типа $\text{OH}\dots\text{O}=\text{P}$ и $\text{OH}\dots\text{N}$ в димерах $\text{PhOH}\dots\text{O}=\text{P}$ $\text{PhOH}\dots\text{NEt}_3$ равны, соответственно, ~ 300 и 800 см^{-1} , т.е. сдвиги до ~ 3300 и 2730 см^{-1} [312]. Таким образом, полосу поглощения $\sim 3300\text{ см}^{-1}$ следует отнести к водородным мостикам $\text{OH}\dots\text{O}=\text{P}$, а $\sim 2730\text{ см}^{-1}$ – к $\text{OH}\dots\text{N}$.

Поглощение ν_{OH} при $\sim 3100\text{ см}^{-1}$ уменьшается при охлаждении жидкой фазы и остается в качестве единственного в разбавленном растворе ($c < 0.1$ моль/л). Полоса при $\sim 3200\text{ см}^{-1}$ проявляется в дифференциальных спектрах растворов ($c = 2$ моль/л) по мере нагрева. Эти данные позволяют отнести полосы при ~ 3100 и 3200 см^{-1} к ВВС. Аналогичные результаты были получены и для соединений (3б) и (3в).

Образование ненапряженного шестичленного цикла стабилизирует, а напряженного пятичленного – дестабилизирует ВВС [315]. По этим двум факторам в исследованном соединении (262а) в конкуренции за образование ВВС взаимодействие с N(III) оказывается более эффективным, нежели взаимодействие с $\text{P}=\text{O}$ и $\text{P}-\text{O}$, то есть ВВС образуется посредством $\text{OH}\dots\text{NR}_2$ мостика. В то же время следует отметить, что условия взаимодействия НЭП атома азота с протоном гидроксильной группы здесь менее оптимальны, чем при МВС. Этим объясняется меньший сдвиг полосы поглощения ВВС ($3600-3100=500\text{ см}^{-1}$) в сравнении с МВС ($3600-2730=870\text{ см}^{-1}$). Обнаружение двух полос (~ 3200 и $\sim 3100\text{ см}^{-1}$), отнесенных выше к ВВС $\text{OH}\dots\text{N}$, следует связать с конформационной неоднородностью ВВС цикла. На это указывает также дублетность характеристических пиков группы NMe_2 : $2828/2815$ и $2781/2763\text{ см}^{-1}$.

Вывод о конформационной неоднородности молекул соединения (262а), сделанный на основании исследования методом ИК-спектроскопии, был подтвержден квантово-химическими расчетами методом функционала плотности на

уровне DFT/PBE/TZ2P и B3LYP/6-31G* [319] по программе PRIRODA [320]. Согласно полученным в расчетах данным молекулы соединения (262a) имеют значительное число стабильных конформаций (нами было локализовано 18), обусловленных поворотной изомерией метоксильных групп и внутренним вращением вокруг связей C-P, C-O, C-C, C-C и C-N. В таблицах 1 и 2 представлены результаты расчета четырех стабильных конформеров (262a-262г). На рис.1 приведены схемы моделей этих конформеров.

Таблица 1

Относительные величины полной и свободной энергии конформеров IIIa-г (ΔE , ΔG ккал/моль); X – место координации, $l_{H...X} > l_{OH}$ и l_{CO} – длины связей ($\text{\AA}^\circ$), Q_O , Q_H – заряды на кислороде и водороде группы OH; δH – химический сдвиг (м.д.); ν_{OH} – частоты (см^{-1}), I – относительная интенсивность ν_{OH} . Метод DFT/PBE/TZ2P.

Конф	X	ΔE	ΔG	$l_{H...X}$	l_{OH}	l_{CO}	Q_O	Q_H	δH	ν_{OH}	I	$\nu_{OH}^{\text{эксп}}$
262aa	N	0.0	0.00	1.732	1.013	1.425	-0.218	0.091	9.11	2954	122	~3100
262aб	N	1.66	1.96	1.727	1.014	1.418	-0.218	0.091	9.35	2946	148	~3200
262ав	O=P	5.80	2.72	2.287	0.980	1.445	-0.187	0.141	2.27	3578	51	3562*
262aг	O-P	6.44	3.58	2.147	0.975	1.432	-0.193	0.141	1.74	3660	67	3600*

* для незамещенных аминогруппой гидроксикалцилфосфонатов

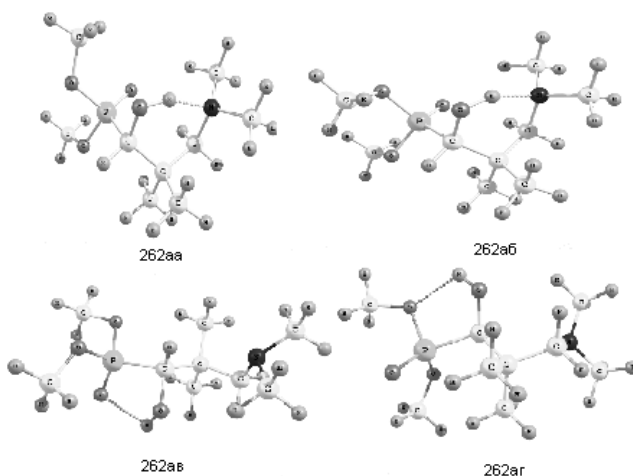


Рис.1. Модели наиболее стабильных конформеров соединения (262a)

Таблица 2

Место внутримолекулярной координации ОН групп (X) и торсионные углы ($^{\circ}$) внутреннего вращения (DFT/PBE/TZ2P и DFT/B3LYP/6-31G^{**}).

Конф.	X	COPO	COPO	OPCO	PCOH	OPCC	PCCC	CCCN	CCNC	CCNC
262aa	N	-50	-36	74	-92	-52	64	52	96	-142
262aa*	N	-53	-38	72	-90	-54	61	53	96	-140
262ab	N	-39	-178	88	-88	-93	65	49	96	-139
262ав	P=O	31	52	-45	48	80	-171	-59	124	-109
262ав*	P=O	35	56	-52	56	73	-175	-57	120	-112
262ag	P-O	-44	-6	-84	-46	39	172	-57	123	-111
262ag*	P-O	-42	-1	-83	-47	40	174	-57	118	-113

* метод DFT/B3LYP/6-31G^{**}

Расчеты методами PBE/TZ2P и B3LYP/6-31G^{**} дали близкие значения относительных энергий и геометрических параметров конформеров (табл. 1). Относительные величины полных и свободных энергий трех конформеров 262aa, 262ав, 262ag с ВВС по N, O=P и O-P, вычисленные методом B3LYP/6-31G^{**}, составляют 0.00, 6.23, 6.77 и 0.00, 3.88, 4.62 ккал/моль,

соответственно, то есть близки значениям, полученным методом PBE/TZ2P (табл. 1). Частоты колебаний ν_{OH} соединения (262a), вычисленные методом B3LYP/6-31G^{**}, превосходят значения (для конформеров 262a, 262в, 262г ν_{OH} равны 3284, 3756, 3794 см⁻¹, интенсивности 706, 35, 64), полученные методом PBE/TZ2P (табл. 2), однако, оба метода одинаковым образом свидетельствуют о спектральном различии рассматриваемых конформеров.

В табл.1 приведены разности полных и свободных энергий (ΔE , ΔG) конформеров, вычисленные методом PBE/TZ2P, которые включают в себя разность собственно конформационных энергий и разность энергии Н-связывания. Соответственно, корреляция между величинами ΔE и параметрами, характеризующими Н-координацию, в том числе, частотой ОН-колебаний, отсутствует. В то же время такие параметры ВВС, как частота и интенсивность валентных колебаний ν_{OH} , длина связи l_{OH} и заряды на атомах кислорода и водорода группы ОН изменяются взаимно пропорционально, уменьшаясь в ряду конформеров (262аа, аб, ав аг).

Согласно теоретическим данным все четыре стабильные конформации молекул соединения (262a) характеризуются внутримолекулярной координацией гидроксильной группы по одной из протоноакценторных групп: азоту (262аа) и (262аб), фосфорильному (262ав) и эфирному (262аг) кислороду. Локальный минимум, который бы соответствовал конформации вообще свободной от внутримолекулярной координации гидроксильной группы, не обнаруживается.

В конформерах (262аа) и (262аб) гидроксильная группа входит в состав ненапряженного шестичленного цикла ...NCCCOH... с близкими к нулю (-14° , 7°) торсионными углами CO-HN и OH...NC, что обеспечивает возможность максимального Н-взаимодействия. В конформерах (262ав) и (262аг) гидроксильная группа входит в состав пятичленного цикла, что затрудняет максимальное сближение и оптималь-

ность связывания ОН с протоноакцепторами, фосфорильным и эфирным атомами кислорода (рис. 2).

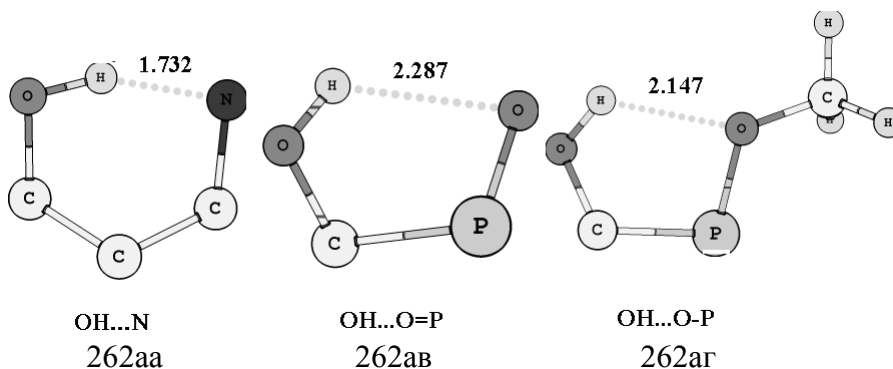
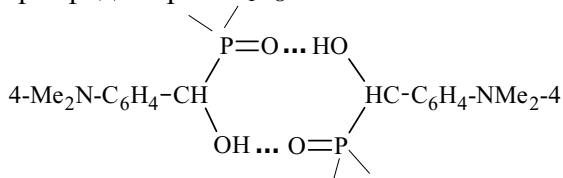


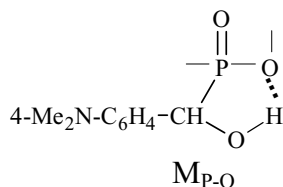
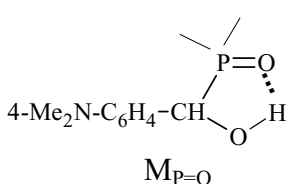
Рис.2. Три типа координации Н-взаимодействий в конформерах соединения (262a).

Выше указывалось, что, в отличие от соединений (262), резонансный сигнал гидроксильного протона в веществе (268) (4.35 м.д.) наблюдается близко к той сильнополюсной области, где он проявляется в 2-аминоалкил-1-гидроксиалкилфосфонате (266) (4.13 м.д.) и незамещенных аминогруппой гидроксиалкилфосфорильных соединениях (4.8-5.54 м.д.). Поэтому мы ожидали, что наблюдаемые различия в ЯМР ^1H спектрах соединений (262) и (268) будут проявляться и в их ИК спектрах.

В спектрограмме вещества (268), снятого в виде эмульсии в вазелиновом масле, в области проявления гидроксила регистрируется лишь одна сильная симметричная полоса поглощения с максимумом 3277 см^{-1} , весьма похожая на ту, что имела у закристаллизованного соединения (262a). Очевидно, что это аналог полос поглощения веществ (262), отнесенных к циклическим Н-фосфодимерам $\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$.



В спектре разбавленного раствора $c = 1$ моль/л вещества (268) в CCl_4 также наблюдается иная картина в сравнении со спектрами соединений (3). Здесь нет признаков ассоциаций по атому азота (III) ($\sim 3100 - \sim 2800 \text{ см}^{-1}$), но сохраняется полоса поглощения Н-циклодимера по $\text{P}=\text{O}$, смещаясь с 3277 в кристалле до 3305 см^{-1} в растворе и значительно уменьшаясь в интенсивности. При дальнейшем разбавлении она исчезает, но появляются новые пики при 3603 и 3562 см^{-1} , которых не было на спектрах соединений (262). Принимая во внимание имеющиеся данные по незамещенным аминогруппой 1-гидроксиалкил-фосфонатам [315], наблюдаемые полосы поглощения соединения можно интерпретировать следующим образом: $\sim 3277 \text{ см}^{-1}$ (кристалл), 3305 см^{-1} (раствор) следует отнести к νOH циклических Н-фосфодимеров $\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$, превалирующих как в конденсированном состоянии, так и в достаточно концентрированных растворах; появляющиеся же в разбавленных растворах новые максимумы поглощения νOH при более высоких частотах относятся к мономерным формам с ВВС, в частности 3562 см^{-1} – к $\text{M}_{\text{P}=\text{O}}$, 3603 см^{-1} – к $\text{M}_{\text{P}-\text{O}}$ [315].



Согласно расчету методом DFT/PBE/TZ2P димерная структура ($\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$) соединения (262a) значительно предпочтительнее $\text{OH}\dots\text{N}$ димера D_{N} на 12 и 16 ккал/моль (при оценке по полной и свободной энергиям) из-за пространственных затруднений в димере D_{N} (рис.3). Согласно расчету, валентные колебания двух групп OH в димерах дают две близкие частоты νOH симметричных и антисимметричных колебаний OH , которые для $\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$ составляют 3288 и 3269 с интенсивностями 1844 и 25 .

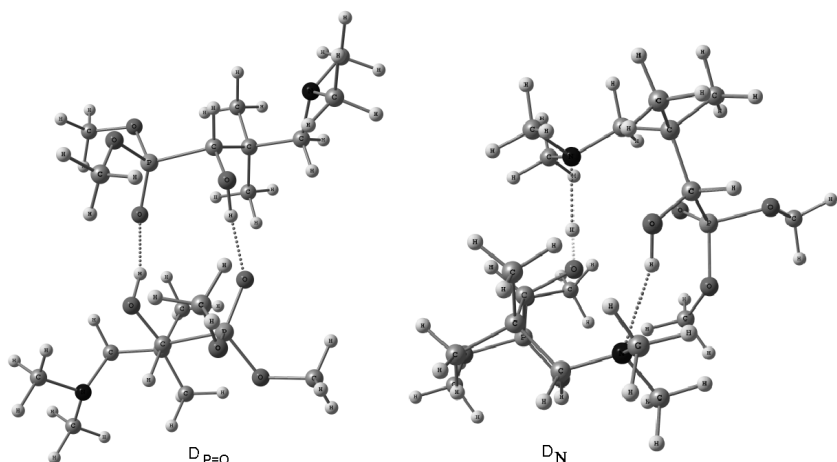
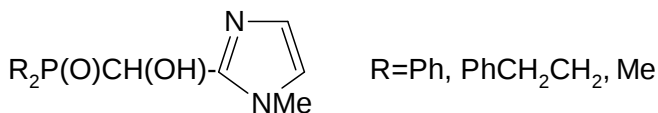


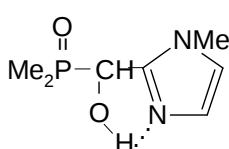
Рис.3. Модели $D_{P=O}$ ($\text{OH}\dots\text{O}=\text{P}$) и D_N ($\text{OH}\dots\text{N}$) димеров соединения (262a).

Таким образом, теоретическое исследование приводит к выводам, аналогичным экспериментальным, о доминировании $D_{P=O}$ димерной формы с MBC по фосфорильному кислороду $\text{OH}\dots\text{O}=\text{P}$, но о предпочтительности M_N мономерной формы с ВВС по азоту $\text{OH}\dots\text{N}$. Расчеты воспроизводят наблюдаемые экспериментально сдвиги значений ν_{OH} и δH в Н-комплексах различного состава и координации.

Следует отметить, что недавно методами ИК-, ЯМР спектроскопии и квантовой химии были изучены водородные связи в диарил- и диалкил(имидазолил-2-гидроксиметил)фосфинооксидах, которые формально можно рассматривать как структурный аналог 2-амино-1-гидроксиалкилфосфорильных соединений [150].

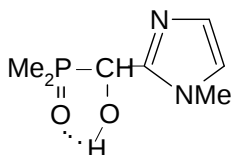


В ИК спектрах твердых веществ (таблетки с KBr и вазелиновое масло) и концентрированных растворов, обнаруживается широкая интенсивная полоса ν_{OH} 3000-3180 см^{-1} , отнесенная к МВС $\text{P}=\text{O}\dots\text{OH}$. При разбавлении растворов интенсивность этой полосы поглощения падает и при $c < 0.01$ моль/л полностью исчезает, появляется новая полоса при 3400-3430 см^{-1} , интенсивность которой не изменяется до $c \sim 0.0006$ моль/л. Используя метод аналогии в ЯМР спектроскопии, авторы эту полосу отнесли к ВВС $\text{P}=\text{O}\dots\text{OH}$, в то же время по квантовохимическим расчетам ($\text{HF}/6\text{-}31\text{G}^{**}$) структура с ВВС $\text{N}\dots\text{OH}$ оказалась более предпочтительной, чем с ВВС $\text{P}=\text{O}\dots\text{OH}$.



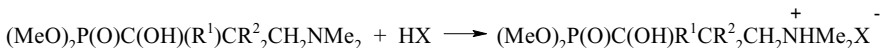
ΔE , кДж/моль

0.0



4.99

Нами проводилась N- и OH-модификация синтезированных аминогидроксиалкилфосфонатов. Выше отмечалась их кватернизация в четвертичные аммониевые соли (273) [306-307]. Соединения (262) и (265) взаимодействуют с дихлоруксусной и пикриновой кислотами с образованием соответствующих солей, в которых возможно проявление различных ВС [314].



274, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{X}=\text{CHCl}_2\text{COO}$ (a);

2,4,6-(NO_2) $_3\text{C}_6\text{H}_2\text{O}$ (б);

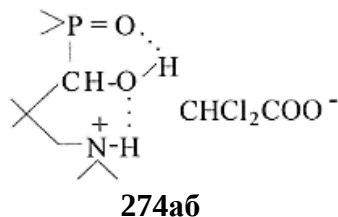
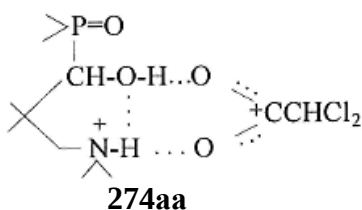
$\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{CHCl}_2\text{COO}$ (в)

В спектрах ЯМР ^1H солей (274), как и у четвертичных солей (273), резонансные сигналы протонов у атомов углерода, непосредственно связанных с $\text{N}^+(\text{IV})$, смещены в область слабых

полей (δ , м.д.): 2.15 д, 3.23 д, CH_2 ; 2.4 с (R^2) $\rightarrow$ 3.08 д, 3.43 д, CH_2 ; 2.9 с (R^2).

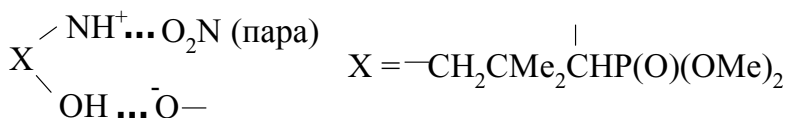
Но, в отличие от солей (273), резонансный сигнал гидроксильного протона в соединениях (274) остается в слабом поле – вместе с NH^+ дает общий широкий сигнал ($\delta=6.4-7.5$ м.д.). Для выяснения природы ВС в солях с кислотами были выбраны две из них – дихлорацетат (274а) и пикрат (274б), которые образуют хорошие кристаллы, и их структура была исследована методами ИКС.

Для обеих солей (274а) и (274б) картина низкочастотной части области спектра выше 2220 см^{-1} весьма характерна для νNH^+ - наличие поглощений с максимумами ~ 2450 , ~ 2630 , ~ 2468 , $\sim 2671\text{ см}^{-1}$, соответственно. Обращает на себя внимание сильное смещение в низкочастотную область νOH в соли (271): в кристаллической фазе и растворах до $c=10^{-2}$ моль/л (соль в недиссоциированном состоянии) проявляется сильное поглощение с $\text{max} \sim 2789\text{ см}^{-1}$, где происходит слияние νOH с νCH с высокочастотной стороны. Это указывает на образование весьма прочной ВС с ее участием. Дихлорацетатный анион характеризуется очень сильным поглощением $\nu_{\text{as}}\text{CO}_2^-$ при 1638 см^{-1} . Исходя из этих результатов и учитывая также данные спектров ЯМР ^1H , мы предположили, что соль (274а) в кристаллической форме и в растворах в пределах концентрации $10^{-1} \div 10^{-2}$ моль/л имеет структуру (274а), образованную за счет МВС атомов кислорода дихлорацетатного аниона с HO- и NH^+ -протонами, причем протон NH^+ -фрагмента участвует в образовании бифуркатной (трехцентровой) ВС с атомами кислорода гидроксила и дихлорацетатного аниона.



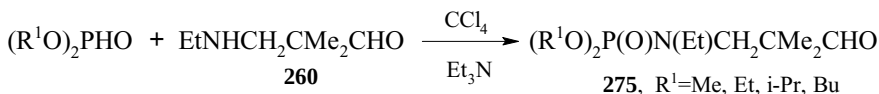
В сильно разбавленных растворах ($c < 10^{-3}$ моль/л) падает интенсивность поглощения при $\nu_{\text{OH}} 2780 \text{ см}^{-1}$ и $\nu_{\text{as}}\text{CO}_2 1636 \text{ см}^{-1}$, появляется новое поглощение при $\nu_{\text{OH}} 3498 \text{ см}^{-1}$, которое может быть связано с образованием ВВС $\text{OH}\dots\text{O}=\text{P}$ в диссоциированной ионной паре (274аб). Относительно сильный низкочастотный сдвиг $\nu_{\text{OH}} (3570 \rightarrow 3498 \text{ см}^{-1})$, видимо, обусловлен сохранением ВВС $\text{NH}^+\dots\text{OH}$.

В ИК спектре пикрата (274б) в виде эмульсии в вазелиновом масле, кроме других, обнаруживаются полосы поглощения $\nu_{\text{OH}} 3122$, $\nu_{\text{as}}\text{NO}_2 1556$, $\nu_{\text{s}}\text{NO}_2 1214 \text{ см}^{-1}$. ν_{OH} сильно смещена низкочастотно по сравнению с ее положением в исходном аминофосфонате (262а) ($\nu_{\text{OH}} 3325-3122=203 \text{ см}^{-1}$); наблюдается также сдвиг $\nu_{\text{as}}\text{NO}_2 (1556-1528=28 \text{ см}^{-1})$, $\nu_{\text{s}}\text{NO}_2 (1214-1248=29 \text{ см}^{-1})$ по сравнению с их положением в исходной кислоте. Эти результаты можно объяснить наличием МВС и ВВС между различными фрагментами противоионов соли (274б).

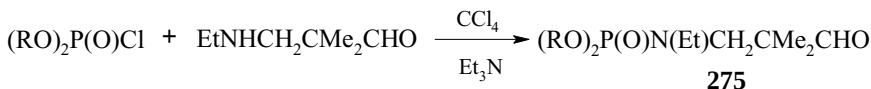


Следует отметить, что в отличие от 3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропаналей (260, $\text{R}^3 = \text{R}^2$) синтетический потенциал 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей (260, $\text{R}^3 = \text{H}$) по получению ФОС не исчерпывается лишь реакциями по альдегидной группе. У них имеется дополнительная возможность функционализации по NH связи с сохранением альдегидной группы, например, синтеза N -функционализированных аминокальдегидов, в частности N -фосфорилированных, могут быть использованы для получения аминокислоталкилмоно- и дифосфорильных соединений.

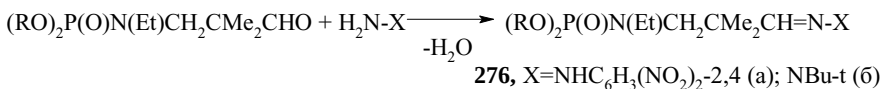
В первую очередь проводилось N -фосфорилирование 3-(этиламино)альдегида (260, $\text{R}^3 = \text{H}$) по реакции Готда-Аттертона – взаимодействием диалкилфосфитов с соединением (260, $\text{R}^3 = \text{H}$) в CCl_4 в присутствии триэтиламина [103].



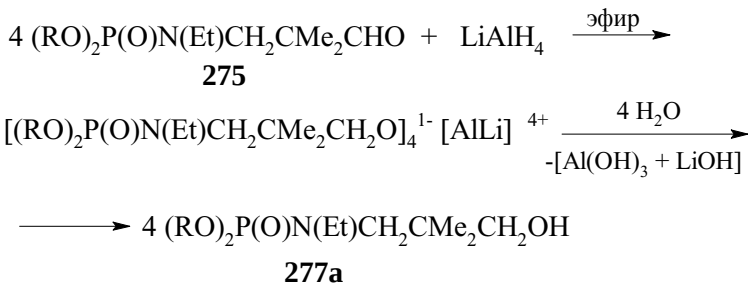
N-фосфорилированные 3-(этиламино)-2,2-диметилпропальны (275) были получены также встречным синтезом – взаимодействием О,О-диалкилхлорфосфонатов с альдегидом (260, R³=H) в присутствии основания.

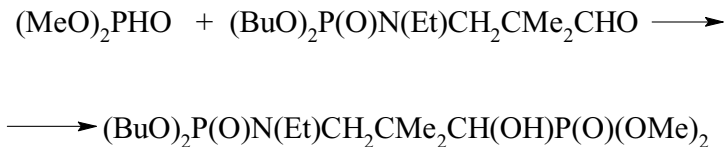


Строение соединений (275) подтверждалось переводом их в соответствующие 2,4-динитрофенилгидразон и N-t-Bu-имин (276a-б).



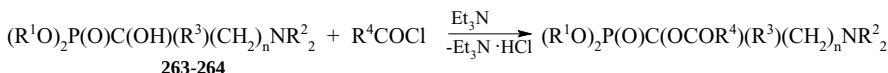
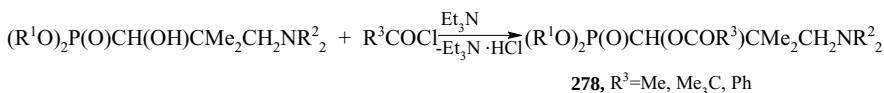
Восстановлением с помощью тетрагидроалюмината лития и реакцией с диалкилфосфитом были получены аминогидроксиалкилмоно- и дифосфорильные соединения (277a-б) [103].





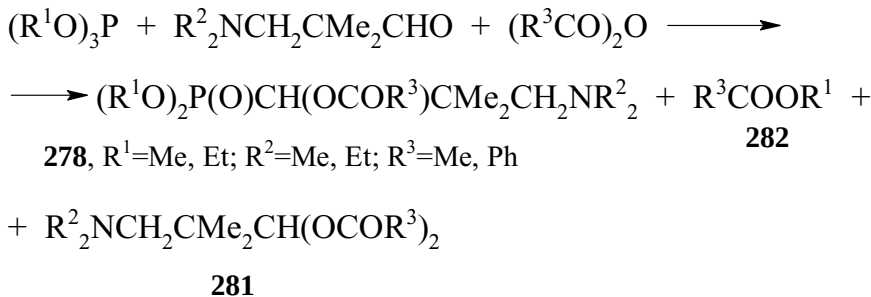
2776

Соединения с диалкиламинной группой (262-264) ацилируются по гидроксильной группе. Синтезированы ацилокси-производные (278-280) [100, 300].



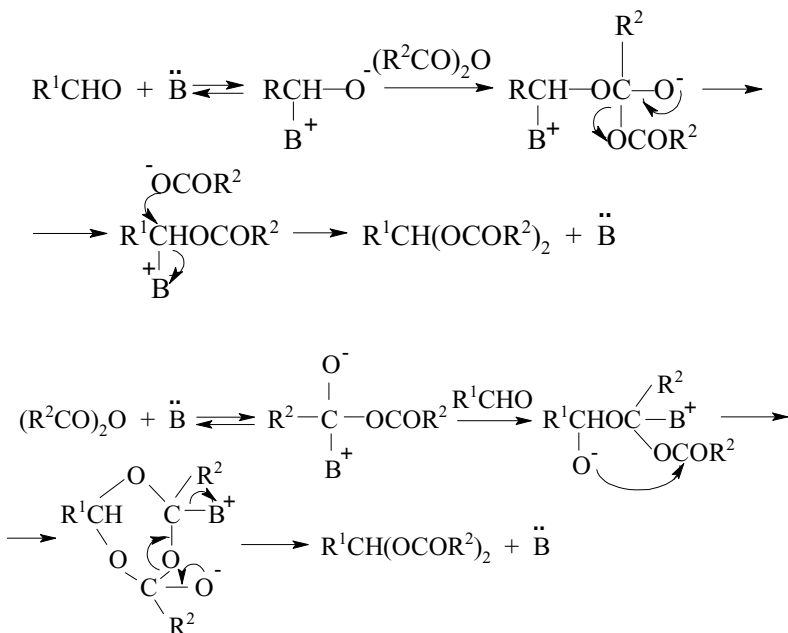
279, n=1; R¹=R²=R³=R⁴=Me (a); R¹=R³=R⁴=Me, R²=Et (б), R¹=Et, R²=R³=R⁴=Me (в); **280**, n=2, R¹=R²=R³=R⁴=Me (г), R¹=R³=R⁴=Me, R²=Et (д), R¹=Hex, R²=Me, R³=R⁴=Ph (е)

Соединения (278) получены также встречным синтезом — взаимодействием ангидрида карбоновой кислоты с аминоксидом, активированным триалкилфосфитом. Но основным продуктом реакции оказался диацеталь (281).

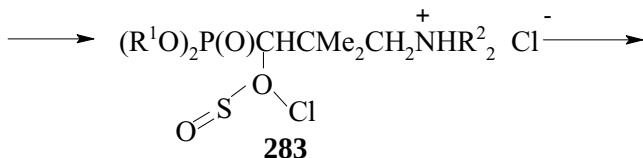


$$\begin{array}{c}
 (R^1O)_3P + R^2NCH_2CMe_2CHO \rightleftharpoons (R^1O)_3\overset{+}{P}CHO^- \longrightarrow \\
 \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad CMe_2CH_2NR^2_2 \\
 \\
 (R^3CO)_2O \longrightarrow (R^1O)_3\overset{+}{P}CHOC(R)-O-C(O)R^3 \longrightarrow \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad R^2NCH_2CMe_2 \quad \quad \quad O^- \\
 \\
 \longrightarrow R^3COO^- - R^1O-P^+(OR^1)_2CHOCOR^3 \longrightarrow \mathbf{278} + \mathbf{282} \\
 \quad \quad \quad \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \quad \quad \quad CMe_2CH_2NR^2_2
 \end{array}$$
$$\text{R}^2_2\text{NCH}_2\text{CMe}_2\text{CHO} + (\text{R}^3\text{CO})_2\text{O} \longrightarrow \text{R}^2_2\text{NCH}_2\text{CMe}_2\text{CH}(\text{OCOR}^3)_2$$

Можно предложить альтернативные схемы нуклеофильного катализа в процессе образования диацетила из альдегида и ангидрида карбоновой кислоты, которые отличаются первоначальным взаимодействием аминногруппы с карбонилем альдегида или ангидрида.

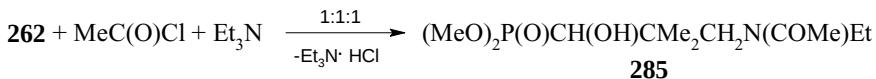


НО-модификацию соединений (262) проводили также с помощью хлористого тионила [100, 300]. Обычно алкилхлорсульфиты малоустойчивы, и в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения они отщепляют диоксид серы и превращаются в алкилхлориды. Оказалось, что в мягких условиях реакция останавливается на стадии образования хлорсульфита (283), который был превращен в более устойчивый несимметричный сульфит (284).

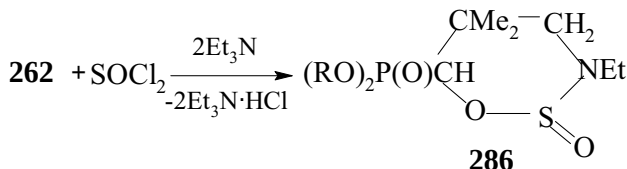


284

Немного иначе протекает взаимодействие ацилхлорида и хлористого тионила с фосфонатами с алкиламинной группой (262, R³=H) ацилирование идет не по гидроксильной, а по алкиламинной группе [102, 304].

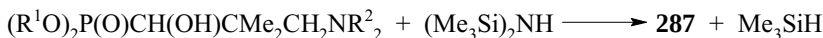
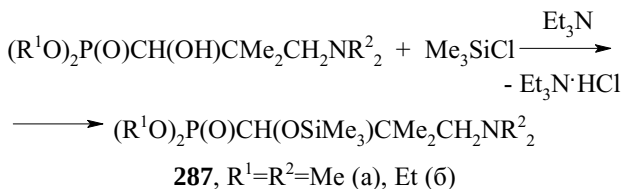


Взаимодействие вещества (262, R³=H) с хлористым тионилем в соотношении 1:1 в присутствии Et₃N протекает по обеим функциональным группам и образуются новые гетероциклические соединения – 6-(О,О-диалкилфосфорил)-5,5-диметил-2-оксо-3-этилпергидро-1,2,3-оксатиазины (286) [102, 304].

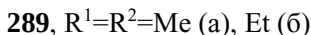
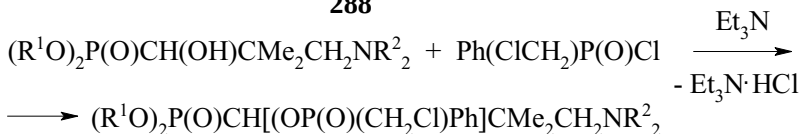
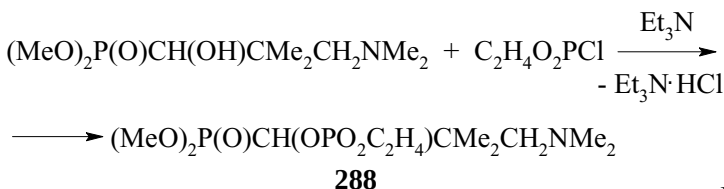


С целью НО-модификации гидроксиаминофосфорильных соединений проводили также их триметилсилилирование с помощью триметилхлорсилана и гексаметилдисилазана. Были

синтезированы триметилсилильные производные (287) [100, 297, 300].



В литературе отсутствовали сведения о НО-модификации АЗГАФС с помощью хлорангидридов кислот Р(III) и Р(IV). С целью синтеза новых аминзамещенных органических соединений с двумя атомами фосфора одинаковой (289) и различной (288) координации мы осуществили такую модификацию.



Вещества (288) и (289) были выделены в индивидуальном виде перегонкой в глубоком вакууме. Их строение было подтверждено спектрами ЯМР 1H и ^{31}P . В спектре ЯМР ^{31}P соединения (288) были обнаружены два дублета в различных областях поля: 25 м.д., $^3J_{PP}$ 4.2 Гц ($O_2P(O)C$) и 145 м.д., $^3J_{PP}$ 4.2 Гц (O_3P), соответствующие атомам фосфора разной координации. В спектре ЯМР ^{31}P соединения (289) также обнаруживали по два дублетных сигнала для каждого атома фосфора с различным ближайшим окружением: 22.72 д, 23.9 д, $^3J_{PP}$ 9.38 Гц

(O₂P(O)C) и 37.38 д, 38.60 д, ³J_{PP} 9.38 Гц (C₂P(O)O). Дополнительная мультиплетность резонансных сигналов, очевидно, обусловлена магнитной неэквивалентностью ядер фосфора в различных диастереомерах. Аналогичная картина наблюдается и в ПМР спектре соединения (289). Для него приводятся характеристики спектра ЯМР ¹H (δ, м.д., d-acetone): 7.35-8.05 м (5H, Ph), 5.06 дд, 4.95 д, ³J_{PH} 8.75 Гц, ²J_{PH} 11.25 Гц (1H, PCH), 3.88 д, 3.87 д (2H, ²J_{PH} 11.3 Гц, CH₂Cl), 3.42 д, 3.32 д (6H, ³J_{PH} 10 Гц, POMe), 2.22-2.95 м (2H, CH₂N), 1.25 с, 1.05 , 0.98 с (6H, CMe₂). По интегральной интенсивности соотношение сигналов (δ_{CH} 5.06 дд, δ_P 22.72 д, 37.38 д м.д. и δ_{CH} 4.95 дд, δ_P 23.94 д, 38.60 д, соответственно) составляет 2:1.

Таким образом, взаимодействием аминозамещенных альдегидов и кетонов с ДАФК, диалкилтиофосфористой кислотой, алкиленфосфористыми кислотами были синтезированы разнообразные аминогидроксиалкилфосфонаты. Была исследована тонкая структура последних методами ЯМР ¹H, ³¹P и ¹³C спектроскопии, ИКС и квантово-химическими расчетами. Было установлено наличие в 3-аминозамещенных гидроксиалкилфосфонатах разнообразных МВС и ВВС. В кристаллическом состоянии МВС Р=О...НО способствует формированию исключительно циклических димерных ассоциатов D_{P=O}. В жидкой фазе и концентрированных растворах МВС Р=О...НО и N...НО приводит к образованию циклических димерных ассоциатов D_{P=O} и D_N, а ВВС N...НО к конформациям мономерной формы M_N с ненапряженным шестичленным циклом ...NCCCOH...

Осуществлены О- и N-модификации аминогидроксиалкилфосфонатов и синтезировано большое число разнообразных полифункциональных аминифосфорильных соединений, содержащих ацильную группу как у атома кислорода, так и у азота, триметилсилильную и сульфитную группы, фрагменты со вторым Р(III) или Р (IV), также пергидро-1,2,3-оксатиазиновый гетероцикл.

3.2 Описание типовых экспериментов

3.2.1 Взаимодействие 3-аминозамещенных альдегидов с ДАФК

О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонат (262a).

а. В токе сухого азота к смеси 6.27 г (0.057 моль) диметилфосфористой кислоты и 7.4 г (0.057 моль) 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (260, $R^2=R^3=Me$) добавили небольшой кусочек натрия. Температура реакционной массы повысилась до 76 °С. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 6 часов и дальнейшего выдерживания в течение 3 суток реакционную массу нейтрализовали уксусной кислотой в эфирном растворе. После удаления растворителя и легколетучих продуктов остаток перегнали в глубоком вакууме. Получали 10.39 г (76%) О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262a), т.кип. 82-83°С (0.06 мм. рт. ст.), n_D^{20} 1.4587. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 7.56 сильно уширенный с (1H, OH), 3.95 дд (1H, PCH, $^2J_{PH}$ 12.7 Гц, $^4J_{HH}$ 2 Гц), 2.27 д, 3.13 дд (2H, CH_2 , $^2J_{HH}$ 12.7 Гц, $^4J_{PH}$ 0 и 3 Гц), 3.81 д, 3.90 д (6H, 2MeO, $^3J_{PH}$ 12.9 Гц), 2.38 с (6H, NMe₂), 1.06 с, 1.20 д (6H, 2Me, $^4J_{HH}$ 0 и 2 Гц). Найдено, %: N 5.72, P 12.81. C₉H₂₂NO₄P. N 5.85, P 12.95.

б. В токе сухого азота к смеси 6.82 г (0.062 моль) диметилфосфористой кислоты и 8 г (0.062 моль) 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (260, $R^2=R^3=Me$) добавляли по каплям метанольный раствор метилата натрия до прекращения повышения температуры (62°С). После перемешивании при 25°С в течение 6 часов реакционную массу нейтрализовали уксусной кислотой в эфирном растворе. После удаления растворителя и легколетучих веществ остаток перегнали в глубоком вакууме. Получили 11.56 г (78%) соединения (262a), т.кип. 82-83°С (0.06 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4589.

в. Смесь 2,2 г (0.02 моль) диметилфосфористой кислоты и 2.58 г (0.02 моль) 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (260, $R^2=R^3=Me$) выдерживали при 80°C 3 часа. После удаления легколетучих веществ остаток перегнали в глубоком вакууме. Получили 3.65 г (76.5%) соединения (262а), т.кип. 82-83°C (0.06 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4584. Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д.): 27. Найдено, %: N 5.72, P 12.81. $C_9H_{22}NO_4P$. Вычислено, %: N 5.85, P 12.95.

О,О-Дипропил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]тионфосфонат (269).

В токе сухого азота к смеси 5 г (0.027 моль) дипропилтиофосфористой кислоты и 3.54 г (0.027 моль) 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя добавляли по каплям метанольный раствор метилата натрия до прекращения повышения температуры (44°C). После перемешивания при 25°C в течение 6 часов реакционную массу нейтрализовали уксусной кислотой в эфирном растворе. После удаления растворителя и легколетучих веществ остаток перегнали в глубоком вакууме. Получили 6.75 г (79%) продукта (269), т.кип. 95-96°C (0.07 мм рт.ст.), n_D^{20} 1,4769. Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д.): 92. Спектр ЯМР 1H (d-ацетон, δ , м.д.): 7.48 с (1H, OH), 4.0-4.5 м (4H, OCH₂), 3.82 д (1H, $^2J_{PH}$ 7.8 Гц, PCH), 2.22 д, 2.13 д (2H, $^2J_{HH}$ 13.75 Гц, CH₂N), 2.5 с (6H, NMe₂), 1.78 м (4H, CH₃CH₂CH₂), 1.05 т, 1.37 т (6H, $^3J_{HH}$ 7 Гц, CH₃CH₂CH₂), 1.0 с, 1.3 с (6H, CMe₂). Найдено, %: N 4.75, P 10.25. $C_{13}H_{32}O_3PS$. Вычислено, %: N 4.50, P 9.97.

О,О-[диметил{1-гидрокси-[4-(диметиламино)фенил]метил}-фосфонат (268).

В токе сухого азота к смеси 12.05 г (0.109 моль) диметилфосфористой кислоты и 16.32 г (0.109 моль) 3-(диметиламино)бензолкарбальдегида в 45 мл безводного бензола добавляли по каплям метанольный раствор метилата натрия до прекращения повышения температуры (38°C). После перемешивания

вания при 25°C в течение 6 часов реакционную массу нейтрализовали уксусной кислотой. После удаления растворителя и легколетучих веществ в глубоком вакууме, кристаллический остаток промыли эфиром. Получили 20.14 г (71%) О,О-диметил{1-гидрокси-[4-(диметиламино)фенил]метил}фосфоната (268), т.пл. 105-106°C (из бензола). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д.): 28. Спектр ЯМР ^1H (d-ацетон, δ , м.д.): 7.5-6.6 м (4H, C_6H_4), 4.95 д (1H, $^2\text{J}_{\text{PH}}$ 9.5 Гц, PCH), 4.35 с (1H, OH), 3.79 д, 3.75 д (6H, $^3\text{J}_{\text{PH}}$ 10.1 Гц, POMe), 2.5 с (6H, NMe_2). Найдено, %: N 5.52, P 12.03. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, % N 5.4, P 11.97.

О,О-Пропилен-1,3-[1-гидрокси-3-(этиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонат (272а).

При комнатной температуре смешивали 2.69 г (0.022 моль) пропилен-1,3-фосфористой кислоты (270) и 2.84 г (0.022 моль) 3-(этиламино)-2,2-диметилпропаналя (271). Наблюдали повышение температуры реакционной массы до 35°C. Смесь мгновенно загустела. После удаления легколетучих веществ в глубоком вакууме получали 5.0 г (90%) термолабильного продукта (272а). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.11 т (3H, NCH_2CH_3 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 1.14 с (6H, CMe_2); 1.65-2.40 м (2H, POCH_2CH_2); 2.59 к и 2.93 к (2H, $\text{CH}_1\text{H}_2\text{N}$, $^2\text{J}_{\text{H1H2}}$ 12.4 Гц, $^4\text{J}_{\text{PH1}}$ 4.0 Гц, $^4\text{J}_{\text{PH2}}$ 3.0 Гц); 2.65к (2H, NCH_2CH_3 , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 3.79 д (1H, PCH , $^2\text{J}_{\text{PH}}$ 7.0 Гц); 4.15-4.88 м (4H, POCH_2); 5.12 уш.с. (2 H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{31}P (CHCl_3 , δ , м.д.): 16.29. Найдено, %: N 5.50, P 12.45, $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: N 5.58, P 12.35.

3.2.2 Взаимодействие α - и β -аминокетонов с ДАФК

О,О-диметил[1-гидрокси-2-(диметиламино)-1-метилэтил]-фосфонат (264).

а. В токе сухого азота к смеси, состоящей из 4.62 г (0.046 моль) (диметиламино)ацетона (261, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$, $n=1$) и 5.06 г

(0.046 моль) диметилфосфористой кислоты, добавляли по каплям метанольный раствор метилата натрия до прекращения повышения температуры (50°C). Реакционную смесь выдерживали 12 часов при комнатной температуре, нейтрализовали уксусной кислотой в эфирном растворе. После удаления растворителя и легколетучих веществ остаток перекристаллизовывали из гексана. Получили 6.89 г (71 %) О,О-диметил[1-гидрокси-2-(диметиламино)-1-метилэтил]фосфоната (264), т.пл. 61 °С. Спектр ЯМР ^1H (d-ацетон, δ , м.д.): 1.18 с (3H, Me); 2.25 с (6H, NMe₂); 2.38 д и 2.48 д (2H, CH₂N); 3.63 д и 3.65 д (6H, POMe, J 10 Гц); 5.33 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{31}P (d-ацетон, δ , м.д.): 30. Найдено, %: N 6.47; P 14.57. C₇H₁₈NO₄P. Вычислено, %: N 6.63; P 14.69.

б. Смесь 3.1 г (0.027 моль) диметилфосфористой кислоты и 2.73 г (0.027 моль) (диметиламино)ацетона (261, R²=R³=Me, n=1) выдерживали при 80 °С 3 часа. После удаления легколетучих веществ остаток перекристаллизовывали из гексана. Получили 4.22 г (74 %) соединения (264), т.пл. 61 °С. Найдено, %: N 6.52; P 14.48. C₇H₁₈NO₄P. Вычислено, %: N 6.63; P 14.69.

О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диэтиламино)-1-метилпропил]-фосфонат (265).

Из 3.85 г (0.035 моль) диметилфосфита и 4.97 г (0.035 моль) 1-(диэтиламино)бутанона-3 (261, R²=Et, R³=Me, n=2) получали 7.8 г (88 %) неочищенного О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диэтиламино)-1-метилпропил]фосфоната (265), n_D^{20} 1.4365. Спектр ЯМР ^1H (d-ацетон, δ , м.д.): 0.92 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, N(CH₂CH₃)₂); 1.2 с и 1.04 с (3H, CH₃); 1.6 м (2H, CH₂CH₂N); 2.37 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, (CH₂CH₂N)); 2.51 квинтет (4H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, N(CH₂CH₃)); 3.58 д и 3.70 д (6H, $^3J_{\text{PH}}$ 10.75 Гц, OCH₃); 6.36-6.86 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{31}P (d-ацетон, δ , м.д.): 30. Найдено, %: N 5.62; P 12.23. C₁₀H₂₄NO₄P. Вычислено, %: N 5.53; P 12.25.

О,О-Диметил[1-гидрокси-3-(метиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонат (263).

В токе сухого азота при перемешивании к 6.5 г (0.059 моль) диметилфосфористой кислоты добавляли по каплям 6.79 г (0.059 моль) 3-(метиламино)-2,2-диметилпропаналя (269, $R^3=H$). Температура реакционной смеси повысилась до 44 °С. После перемешивания в течение суток при комнатной температуре, удаления легколетучих продуктов в глубоком вакууме получили 11.68 г (88 %) неочищенного О,О-диметил[1-гидрокси-3-(метиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (263), n_D^{20} 1.4558. Спектр ЯМР 1H (*d*-ацетон, δ , м.д): 0.93 с, 1.03 с (6H, $СMe_2$); 2.35 с (3H, NMe); 2.45 д, 2.95 д (2H, CH_2N , $^2J_{HH}$ 13 Гц); 3.56 д, 3.65 д (6H, $2POMe$, $^3J_{PH}$ 10 Гц); 3.75 д (1H, PCN , $^2J_{PH}$ 13 Гц); 5.63 (уширенный) (2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 27.2. Найдено, %: N 6.31; P 13.83. $C_8H_{20}NO_4P$. Вычислено, %: N 6.22; P 13.78.

3.2.3 N-модификация аминогидроксиалкилфосфонатов

Иодид триметил[3-гидрокси-2,2-диметил-3-(диэтоксифосфорил)пропил]аммония (273б).

В токе сухого азота при перемешивании к раствору 7 г (0.026 моль) О,О-диэтил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) в 25 мл безводного ацетонитрила при комнатной температуре добавляли по каплям 4.43 г (0.031 моль) иодистого метила. После перемешивания при 25°С в течение 6 часов и при 40°С в течение 3 часов легколетучие продукты удалили в глубоком вакууме. Остаток промыли в эфире, продукт через несколько дней закристаллизовался. Получили 10.11 г (94%) продукта (273б), т.пл. 123-124°С. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., CCl_4 -*d*-acetone): 5.05 с (1H, OH); 4.03 к, 4.11 к (4H, $^3J_{PH}=^3J_{HH}$ 7 Гц, $POCH_2$); 3.84 м (3H, N^+CH_2 , CH); 3.59 с (9H, N^+Me_3); 1.35 с, 1.51 с (6H, $СMe_2$); 1.35 т (6H, $^3J_{HH}$

7 Гц, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CCl_4 -d-acetone): 71.93 д ($^1\text{J}_{\text{PC}}$ 160.5, CH); 74.1 д ($^3\text{J}_{\text{PC}}$ 6.1 Гц, CH_2N^+); 62.37 д, 63.79 д ($^2\text{J}_{\text{PC}}$ 7.5 Гц, OCH_2); 56.5 с (N^+Me_3); 40.79 д ($^2\text{J}_{\text{PC}}$ 5.6 Гц, CMe_2); 25.06 с, 26.15 д ($^3\text{J}_{\text{PC}}$ 8.02 Гц, CMe_2); 16.49 д, 16.57 д ($^3\text{J}_{\text{PC}}$ 12 Гц, CH_2Me). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д.): 24. Найдено, %: N 3.51, P 7.69. $\text{C}_{12}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{PI}$. Вычислено, %: N 3.42, P 7.58.

Дихлорэтаноат диметил[3-гидрокси-2,2-диметил-3-(диметоксифосфорил)пропил]аммония (274а).

В токе сухого азота при перемешивании и охлаждении водой к раствору 3 г (0.012 моль) О,О-диметил[1-гидрокси-3-диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) в 15 мл безводного эфира добавляли по каплям раствор 1.43 г (0.012 моль) дихлоруксусной кислоты. Температуру реакционной массы постепенно доводили до 25°C и перемешивали 3 часа. После удаления легколетучих продуктов в глубоком вакууме получили 4.21 г (92 %) продукта (274а), т.пл. $103\text{--}104^\circ\text{C}$ (из смеси эфира и ацетона). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 7.37-6.32 с (уширенный) (2H, OH, N^+H), 6.0 с (1H, CHCl_2) 4.15 д (1H, $^2\text{J}_{\text{PH}}$ 9 Гц, PCH), 3.8 д, 3.67 д (6H, $^3\text{J}_{\text{PH}}$ 10 Гц, POMe), 3.4 д, 2.97 д (2H, $^2\text{J}_{\text{HH}}$ 15 Гц, CH_2N), 2.85 с (6H, NMe_2), 1.25 с, 1.13 с (6H, CMe_2). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д.): 25. Найдено, %: N 3.67, P 7.82. $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{PCl}_3$. Вычислено, %: N 3.48, P 7.70.

Пикрат диметил[3-гидрокси-2,2-диметил-3-(диметоксифосфорил)пропил]аммония (274б).

Пикрат диметил[3-гидрокси-2,2-диметил-3-(диметоксифосфорил)пропил]аммония (274б) получен с выходом 3.15 г (91%) из 2 г (0,008 моль) О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) и 1.92 г (0.008 моль) пикриновой кислоты, т.пл. $97\text{--}98^\circ\text{C}$ (из спирта). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.5-9.0 (уширенный) (1H, N^+H); 8.55 с (C_6H_2), 5.0-4.2 (уширенный) (1H, OH), 3.90 д (1H, $^2\text{J}_{\text{PH}}$, 10 Гц, PCH), 3.66

д, 3.56 д (6Н, $^3J_{PH}$ 10.75 Гц, $POMe$), 3.3 д, 2.73 д (2Н, $^2J_{HH}$ 13 Гц, CH_2N), 2.96 д (6Н, Me_2N), 1.0 с, 1.1 с (6Н, SMe_2). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д.): 26. Найдено, %: N 12.26, P 6.75. $C_{15}H_{25}N_4O_{11}P$. Вычислено, %: N 11.96, P 6.62.

О,О-диметил[3-(ацетилэтиламино)-1-гидрокси-2,2-диметилпропил]фосфонат (285).

В токе сухого аргона к смеси 10 г (0.04 моль) соединения (262) и 4.04 г (0.04 моль) триэтиламина в 60 мл сухого бензола при постоянном перемешивании и охлаждении до $-10\text{ }^{\circ}C$ добавляли по каплям 3.14 г (0.04 моль) хлористого ацетила в 20 мл бензола. По окончании добавления температуру доводили до комнатной, смесь перемешивали в течение 12 часов. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали CCl_4 , сушили. Получили 4.27 г (38%) О,О-диметил[3-(ацетилэтиламино)-1-гидрокси-2,2-диметилпропил]фосфоната (285), т.пл. $90\text{ }^{\circ}C$ (из CCl_4). Спектр ЯМР 1H (d-ацетон, δ , м.д.): 1.00 с, 1.03 с (6Н, SMe_2); 1.07 т (3Н, NCH_2Me , $^3J_{HH}$ 7.5 Гц); 2.06 с (3Н, $MeCO$); 2.30 дд и 3.65 д (2Н, CH_1CH_2 , $^2J_{HH2}$ 15 Гц, $^2J_{PH}$ 6 и 0 Гц); 3.0-3.6 м (2Н, NCH_2Me); 3.73 д и 3.81 д (6Н, $2POMe$, $^3J_{HH}$ 10 Гц); 3.96 д (1Н, $POCH$, $^2J_{PH}$ 15 Гц); 5.88 уш.с (1Н, OH). Найдено, %: N 4.90; P 11.15. $C_{11}H_{24}NO_5P$. Вычислено, %: N 4.98; P 11.03.

3.2.4 О-модификация аминогидроксиалкилфосфонатов

О,О-диэтил[3-(диметиламино)-1-(диметилпропаноилокси)-2,2-диметилпропил]фосфонат (278).

В токе сухого азота при перемешивании и охлаждении до $0\text{ }^{\circ}C$ к раствору 3.21 г (0.012 моль) О,О-диэтил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) и 1.21 г (0.012 моль) триэтиламина в 35 мл безводного эфира добавляли по каплям раствор 1.44 г (0.012 моль) хлорангидрида 2,2-диметилпропановой кислоты в 15 мл безводного эфира. Температуру реакционной массы постепенно доводили до $25\text{ }^{\circ}C$, соль амина отфильтровывали, растворитель удаляли и остаток перегоняли в

вакууме. Получили 1.7 г (61.4%) О,О-диэтил[3-(диметиламино)-1-(диметилпропаноилокси)-2,2-диметилпропил]фосфоната (278), т.кип. 82-84 °С (0.05 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4442. Спектр ЯМР ^1H (d-acetone, δ , м.д.): 5.21 д (1H, $^2J_{\text{PH}}$ 8.75 Гц, РСН), 3.75-4.20 м (4H, POCH_2), 2.12 с, 2.30 с (2H, CH_2N), 2.20 с (6H, NMe_2), 1.21 т, 1.25 т (6H, $^3J_{\text{PH}}$ 7.5 Гц, POCH_2Me), 1.12 с (9H, CMe_3), 0.90 с, 0.97 с (6H, CMe_2). Найдено, %: N 3.87, P 8.70. $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено, %: N 3.98, P 8.81.

О-триметилсилилирование О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов

а. С триметилхлорсиланом. В токе сухого азота при перемешивании и при 10°С к раствору 5.25 г (0.022 моль) О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) и 2.67 г (0.026 моль) триэтиламина в 35 мл безводного бензола добавляли по каплям 2.87 г (0.026 моль) триметилхлорсилана. Температуру реакционной массы постепенно повышали до 50°С и перемешивали ее при этой температуре в течение 1 часа. Соль амина отфильтровывали, бензол удаляли и остаток перегоняли в вакууме. Получили 4.96 г (80.4%) О,О-диметил[3-(диметиламино)-2,2-диметил-1-(триметилсилокси)пропил]фосфоната (287), т.кип. 77-78°С (0.05 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1.4468.

б. С гексаметилдисилазаном. Смесь 4.37 г (0.018 моль) О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) и 3.84 г (0.0234 моль) гексаметилдисилазана нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов при температуре бани 80-90°С. Перегонкой в вакууме получили 3.86 г (67.8%) О,О-диметил[3-(диметиламино)-2,2-диметил-1-(триметилсилокси)пропил]фосфоната (287), т.кип. 77°С (0.05 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1.4468. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., d-acetone): 0.01 с (9H, SiMe_3), 0.85 с (6H, CMe_2), 2.15 с (6H, NMe_2), 2.15 с, 2.25 с (2H, CH_2N), 3.60 д, 3.62 д (6H, $^3J_{\text{PH}}$ 10.75 Гц, POMe), 3.85 д (1H, $^2J_{\text{PH}}$ 6.25 Гц, РСН). Найдено, %: N 4.83, P 10.91. $\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{PSi}$. Вычислено, %: N 4.98, P 11.03.

3.2.5 Взаимодействие 3-(диалкиламино)замещенного альдегида с триалкилфосфитами в присутствии уксусного ангидрида

О,О-диэтил[3-(диметиламино)-2,2-диметил-1-(этанойлокси)-пропил]фосфонат (278).

Смесь 6.44 г (0.039 моль) триэтилфосфита, 5 г (0.039 моль) 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (260, $R^2=R^3=Me$) и 3.95 г (0.039 моль) уксусного ангидрида выдерживали в закрытой колбе 1 месяц. Вакуум-перегонкой реакционной массы после удаления легколетучих веществ выделили следующие фракции:

1. фр.- т.кип. 52-54 °С (0.06 мм.рт.ст.) - 4.6 г

2. фр.-т.кип. 90-106 °С (0.06 мм.рт.ст.) – 1.6 г

Повторной перегонкой второй фракции выделили 1.2 г (20%) О,О-диэтил[3-(диметиламино)-2,2-диметил-1-(этанойлокси)пропил]фосфоната (278), т.кип. 79-80 °С (0.047 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1.4442. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., d-acetone): 0.90 с, 0.97 с (6H, $СMe_2$), 1.12 с (9H, $СMe_3$) 1,21 т, 1,25 т (6H, $^3J_{PH}$ 7.5 Гц, $POCH_2Me$), 2.20 с (6H, NMe_2), 2.12 с, 2.30 с (2H, CH_2N), 3.75-4.20 м (4H, $POCH_2$) 5.21 д (1H, $^2J_{PH}$ 8.75 Гц, PCH). Найдено, %: N 3.87, P 8.70. $C_{16}H_{34}NO_5P$. Вычислено, %: N 3.98, P 8.81.

Из первой фракции получили диацетат 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (281) с выходом 4.6 г (51%), т.кип. 50-52 °С (0,06 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1,4334. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., d-acetone): 6.5 с (1H, CH), 2.17 с (6H, NMe_2), 2.07 с (2H, CH_2N), 0.8 с (6H, $СMe_2$), 1.93 с (6H, $COMe$). Найдено, %: N 6.17. $C_{11}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: N 6.06.

3-(Диметиламино)-2,2-диметилпропандиэтанойл-1,1 (281).

Смесь 5 г (0.038 моль) 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (260, $R^2=R^3=Me$) и 3.95 г (0.038 моль) уксусного ангидрида выдерживали в закрытой ампуле 14 дней. Вакуум-

перегонкой реакционной массы после удаления легколетучих веществ выделяли 8 г (54%) диацетата 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (281), т.кип. 51-52 °С (0.065 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4336. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.8 с (6H, CMe_2); 1.93 с (6H, COMe); 2.07 с (2H, CH_2N); 2.17 с (6H, NMe_2); 6.5 с (1H, CH). Найдено, %: N 6.17. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: N 6.06.

3-(Диметиламино)-2,2-диметилпропандибензолкарбоксилат-1,1 (281).

Из 5 г (0.038 моль) 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (260, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$) и 8.76 г (0.038 моль) бензойного ангидрида получали 12.66 г (92%) дибензоата 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропаналя (281). Продукт представляет собой густую неперегоняемую жидкость. Строение соединения (281) подтвердили переводом в аммониевую соль. К раствору 12.36 г (0.035 моль) продукта (281) в 35 мл безводного ацетонитрила добавляли по каплям при комнатной температуре 5.93 г (0.042 моль) иодистого метила. После перемешивания при 25 °С в течение 6 часов и удаления в вакууме легколетучих соединений получали 17.1 г (93.5%) аммониевой соли, т.пл. 124-125 °С (из спирта). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.5 с (6H, CMe_2); 3.7 с (9H, NMe_3); 4.08 с (2H, CH_2N); 7.41 с (1H, CH), 7.15-8.1 м (10H, Ph). Найдено, %: N 2.97. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{I}$. Вычислено, %: N 2.82.

3.2.6 Взаимодействие О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов с хлоридами P(III), P(IV)

В токе сухого азота при перемешивании и охлаждении до 3-5°С к раствору 9.67 г (0.040 моль) О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) и 4.08 г (0.040 моль) триэтиламина в 80 мл безводного эфира добавляли по каплям 5.11 г (0.040 моль) этиленхлорфосфита. Реакционную массу перемешивали при охлаждении 1 час, затем при

комнатной температуре 5 часов. Осадок отфильтровывали, промыв 2 порциями эфира. Фильтрат после удаления растворителя и легколетучих веществ перегоняли в глубоком вакууме. Получили 7.85 г (59%) О,О-диметил-2,2-диметил-3-(диметиламино)-1-(1,3,2-диоксафосфоланил-2-окси)пропилфосфоната (288), т.кип. 115-117°C (0.09 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1.4856. Спектр ЯМР ^{31}P (δ м.д.): 25.4 д, $^3\text{J}_{\text{PP}}$ 4.2 Гц [$\text{O}_2\text{P}(\text{O})\text{C}$], 145 д, $^3\text{J}_{\text{PP}}$ 4.2 Гц (O_3P). Найдено, %: N 4.54, P 18.45. $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{P}_2$. Вычислено, %: N 4.25, P 18.84.

В токе сухого азота при перемешивании и охлаждении до 3-5°C к раствору 6.08 г (0.025 моль) О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) и 2.57 г (0.025 моль) триэтиламина в 45 мл безводного эфира добавляли по каплям раствор 5.11 г (0.040 моль) хлорангидрида фенил(хлорметил)фосфиновой кислоты в 25 мл безводного эфира. Реакционную массу перемешивали при охлаждении 1 час, затем при комнатной температуре 5 часов. Осадок отфильтровывали, промыв 2 порциями эфира. После удаления растворителя и легколетучих веществ в вакууме получили 7 г (67.7%) О,О-диметил-2,2-диметил-3-(диметиламино)-1-[фенил(хлорметил)-фосфорилокси]пропилфосфонат (289). Продукт представляет собой густую неперегоняемую жидкость. Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д.): 22.72 д, 37.38 д, $^3\text{J}_{\text{PP}}$ 9.38 Гц, 23.94 д, 38.60 д, $^3\text{J}_{\text{PP}}$ 9.38 Гц. Найдено, % : N 3.68, P 15.48. $\text{C}_{11}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{P}_2\text{Cl}$. Вычислено, % : N 3.40, P 15.06.

3.2.7 Взаимодействие аминогидроксиалкилфосфонатов с хлористым тионилем

Взаимодействие О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов с хлористым тионилем.

В токе сухого азота при перемешивании и охлаждении до 0°C к раствору 13.57 г (0.051 моль) О,О-диэтил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (262) в 45 мл

безводного хлороформа добавляли по каплям раствор 7.14 г (0.06 моль) хлористого тионила в 25 мл безводного хлороформа. По окончании прикапывания реакционную массу перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре 5 часов. Растворитель и легколетучие продукты отогнали в глубоком вакууме. Получили неочищенный гидрохлорид хлорсульфита О,О-диэтил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (24) в виде коричневых, очень гигроскопичных кристаллов с выходом 18.6 г (90%). Спектр ЯМР ^1H (δ м.д., CDCl_3): 5.65 д, (1H, J 10 Гц, РСН), 1.3 т (6H, $2\text{POCH}_2\text{CH}_3$), 4.25 к (4H, $^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, 2POCH_2), 0.91, 1.10 с (6H, CMe_2), 2.95 д (6H, $^4J_{\text{HH}}$ 5 Гц, NMe_2), 3.25 д, 3.75д (2H, $^2J_{\text{HH}}$ 13 Гц, CH_2N), 11.5-11.81 (уширенный) (1H, N^+H). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д.): 19.

В токе сухого азота при перемешивании и охлаждении до 0°C к раствору 1.34 г (0.042 моль) метилового спирта и 8.48 г (0.084 моль) триэтиламина прикапывали раствор 15.4 г (0.038 моль) неочищенного гидрохлорида хлорсульфит О,О-диэтил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (283) в 55 мл безводного хлороформа. По окончании прикапывания реакционную массу перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре 5 часов. Растворитель и легколетучие продукты отогнали в глубоком вакууме. Выпавший осадок солянокислого триэтиламина отфильтровывали, промыв соль дважды эфиром. Эфирные вытяжки и жидкую часть объединили и отгнали растворитель в вакууме. Получили 5.32 г (47%) метил-О,О-диэтил[1-гидрокси-3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]сульфита (284) в неочищенном виде. Перегонка продукта в глубоком вакууме приводит к разложению вследствие неустойчивости соединения. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3): 4.41 д, 4.45 д (1H, $^2J_{\text{PH}}$ 10 Гц); 2.33 с (2H, CH_2N); 0.92 с, 1.08 с (6H, CMe_2); 2.19 с (6H, $^4J_{\text{HH}}$ 5 Гц, NMe_2); 4.04 к, 4.00 к (4H, $^3J_{\text{PH}} = ^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, POCH_2); 1.12 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, POCH_2CH_3); 3.6 с (3H, SOMe). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м.д., CDCl_3): 20. Найдено, %: N 4.39; P 9.26. $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{PS}$. Вычислено, %: N 4.06; P 8.66.

6-(О,О-диметилфосфорил)-5,5-диметил-2-оксо-3-этилпергидро-1,2,3-оксатиазин (286).

В токе сухого аргона к смеси 18.85 г (0.08 моль) соединения (262) и 15.96 г (0.16 моль) триэтиламина в 150 мл сухого бензола при постоянном перемешивании и охлаждении до -5°C добавляли по каплям 9.4 г (0.08 моль) хлористого тионила в 30 мл бензола. По окончании добавления температуру реакционной смеси доводили до комнатной, перемешивали ее в течение 12 часов. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, удаляли легколетучие компоненты, остаток перегоняли в глубоком вакууме. Получили 10 г (45%) 6-(О,О-диметилфосфорил)-5,5-диметил-2-оксо-3-этилпергидро-1,2,3-оксатиазина (286), т. кип. 122 °С (0.03 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4800. Спектр ЯМР ^1H (*d*-ацетон, δ , м.д.): 0.87 с, 1.08 с (6H, CMe_2); 0.90 т (3H, NCH_2Me , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 7 Гц); 2.01 дд и 3.04 д (2H, NCH_1H_2 , $^2\text{J}_{\text{H1H2}}$ 13 Гц, $^4\text{J}_{\text{PH1}}$ 7.5 Гц, $^4\text{J}_{\text{PH2}}$ 0 Гц); 2.45 д.к и 2.79 д.к (2H, $\text{NCH}_1\text{H}_2\text{Me}$, $^2\text{J}_{\text{H1H2}}$ 14 Гц, $^3\text{J}_{\text{H1H3}} = ^3\text{J}_{\text{H2H3}}$ 7 Гц); 3.54 д и 3.59 д (6H, 2POMe , $^3\text{J}_{\text{HH}}$ 11 Гц); 4.60 д (1H, PCH , $^2\text{J}_{\text{PH}}$ 14 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (*d*-ацетон, δ , м.д): 19.11. Найдено, %: N 4.90; P 10.90. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{PS}$. Вычислено, %: N 4.91; P 10.88.

3.2.8 Синтез N-фосфорилированных 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей и их производных

3-[(Диэтоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропаналь (275).

а. В токе сухого аргона к смеси 5.16 г (0.04 моль) аминоальдегида (260, $\text{R}^3=\text{H}$) и 4.04 г (0.04 моль) триэтиламина в 50 мл сухого эфира добавляли по каплям 6.73 г (0.04 моль) диэтилхлорфосфата в 10 мл эфира, поддерживая температуру 5°C. Перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром, удаляли растворитель, остаток перегоняли в глубоком вакууме. Получи-

ли 7.04 г (70 %) альдегида (275); т. кип. 92 °С (0.09 мм рт. ст.); n_D^{20} 1.4438.

б. Из 16.56 г (0.12 моль) диэтилфосфористой кислоты, 80 мл CCl_4 , 15 г (0.12 моль) альдегида (260, $R^3=H$) и 12.12 г (0.12 моль) триэтиламина получили 20.02 г (65%) соединения (275), т. кип. 92-95°С (0.09 мм рт. ст.); n_D^{20} 1.4440. Спектр ЯМР 1H (*d*-ацетон, δ , м.д): 0.93 с (6H, $СMe_2$); 0.93 т (3H, $NCH_2\text{Me}$, $^3J_{HH}$ 7 Гц); 1.18 т (6H, $OCH_2\text{Me}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц); 2.75 к и 2.90 к (2H, $NCH_2\text{Me}$, $^3J_{HH}$ 7 Гц), 3.07с и 3.18с (2H, NCH_2), 3.85 квинтет (4H, $POCH_2\text{Me}$, $^3J_{HH} = ^3J_{PH}$ 7.5 Гц), 9.54 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{31}P (*d*-ацетон, δ , м.д): 10.2. Найдено, %: N 5.40; P 12.00. $C_9H_{19}NO_3P$. Вычислено, %: N 5.48; P 12.16.

Взаимодействие 3-[(диметилоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропаналя (275a) с 2,4-динитрофенилгидразином.

К раствору 3.36 г 2,4-динитрофенилгидразина в 75 мл этилацетата при 70-78 °С добавляли по каплям 4.02 г альдегида (275a). Охлаждали до комнатной температуры и оставляли на 7 часов. Кристаллы, выпавшие после удаления половины объема растворителя, отфильтровывали, промывали гексаном и сушили. Получали 4.6 г (65%) 2,4-динитрофенилгидразона 3-[(диметоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропаналя (276a), т.пл. 165-166 °С (из гексана). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.10 т (3H, $NCH_2\text{Me}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц); 1.16 с (6H, $СMe_2$); 2.95 к и 3.13 к (2H, $NCH_2\text{Me}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц); 3.15 с и 3,3 с (2H, NCH_2); 3.5 д (6H, $POMe$, $^3J_{PH}$ 12 Гц); 7.63 с (1H, $CH=N$); 8.0д (1H^a, $^3J_{HaHb}$ 10 Гц); 8.40 дд (1H^b, $^3J_{HbHa}$ 10 Гц, $^4J_{HcHb}$ 2.5 Гц); 9.24 д (1H^c, $^4J_{HcHb}$ 2.5 Гц); 11.1 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (δ , м. д.): 10.5. Найдено, %: N 16,50; P 7.65. $C_{15}H_{24}N_5PO_5$. Вычислено, %: N 16.65; P 7.80.

Взаимодействие 3-[(диэтоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропаналя (275б) с *трет.*бутиламином.

К 0.74 г *трет.*бутиламина, в 20 мл абсолютного толуола при перемешивании добавляли по каплям 3.4 г соединения (275б) в 10 мл толуола. После кипячения смеси в течение 6 часов с азеотропной отгонкой воды, удаления растворителя, остаток перегоняли в глубоком вакууме. Получали 2.56 г (63%) имина 3-[(диэтоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропаналя (276б), т.кип. 92- 93 °С (0.08 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4450. Спектр ЯМР ^1H (ацетон – d_6), δ , м.д.: 0.93 с (6H, CMe_2); 0.93 т (3H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}}$ 7 Гц); 1.03 с (9H, CMe_3); 1.18 т (6H, $2\text{OCH}_2\text{Me}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7,5 Гц); 2.78 к и 2.90 к (2H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}}$ 7 Гц); 2.9 с и 3.01 с (2H, NCH_2); 3.86 квинтет (4H, POCH_2Me , $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}}$ 7.5 Гц); 7.5 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: N 8.9; P 10.2. $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{PO}_3$. Вычислено, %: N 9.1; P 10.0.

3-[(Диметоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропанол-1 (277а).

К суспензии 0.19 г (0.022 моль) тетрагидроалюмината лития (10 % избыток от расчетного количества) в 50 мл абсолютного эфира добавляли раствор 4.81 г (0.02 моль) альдегида (275) в 20 мл эфира с такой скоростью, чтобы эфир умеренно кипел. После кипячения 2 ч охлажденный водяной паром промежуточный алкоголь разлагали 100 мл холодной воды. Гидроксиды металлов отфильтровывали, отделяли водный слой, эфирную фракцию сушили сульфатом магния, удаляли эфир и остаток перегоняли в вакууме. Получили 1.92 г (40 %) продукта (277а), т.кип. 103 °С (0.09 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.4535. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.38 с (6H, CMe_2); 0.68 т (3H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}}$ 7 Гц); 2.55 к и 2.71 к (2H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}}$ 7 Гц); 2.37 и 2.49 с (2H, NCH_2); 2.74 д (2H, CH_2OH , $^3J_{\text{HH}}$ 7 Гц); 3.25 д (6H, POMe , $^3J_{\text{PH}}$ 10 Гц); 4.10 т (1H, OH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.00. Найдено, %: N 5.80, P 12.95. $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NPO}_4$. Вычислено, %: N 5.86, P 12.93.

Заключение

Обзор литературы за последние 12 лет по функционализированным АФС показывает, что синтез и химия этих веществ являются бурно развивающимся разделом химии фосфорорганических соединений. Такое положение объясняется проявлением ими разнообразных полезных прикладных свойств, в частности, биологической активности. Особенно возрос темп развития функционализированных 2- и 3-аминофосфорильных соединений. Органические АФС функционализированы различными характеристическими группами: гидроксильной, второй фосфорной или аминной, карбоксильной, сложноэфирной, амидной, карбонильной группами и атомами галогена. Особо следует отметить гидроксизамещенные АФС, которым посвящено более половины публикаций (приблизительно 170 из 300). Резко возросло число публикаций, посвященных каталитическому асимметрическому синтезу функционализированных АФС, изучению механизмов этих процессов. В то же время совсем мало работ по соединениям, содержащим циклический фосфорный и фосфорановый фрагмент, а также насыщенные азотсодержащие гатероциклы, в частности, пиперидиновый, пирролидиновый и другие, которые, являясь фармакофорными группами, могут придать синтезированным полифункциональным соединениям различные виды биологической активности.

Список используемой литературы

1. Kukhar V. P. Aminophosphonic and aminophosphinic Acids. Chemistry and Biological Activity / V.P. Kukhar, H.R. Hudson. – John Wiley and Sons, LTD, 2000. – 620 p.
2. Boduszek, B. Synthesis and biological activity of heterocyclic aminophosphonates / B. Boduszek // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 1999. – Vol. 144. – P.433-436.
3. Kafarski, P. Recent advances in the research on herbicidally active aminomethylenebisphosphonic acids / P. Kafarski, B. Lejczak, G. Forlani, A. Chuiko, M. Lozinsky, J. Jasiska-Misiak, K. Czekala, J. Lipok // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 1999. – Vol. 144. – P.621-624.
4. Alonso, E. Synthesis of N-alkyl(α -aminoalkyl)phosphine oxides and phosphonic esters as potential HIV – Protease inhibitors, starting from α -aminoacids / E. Alonso, Ed. Alonso, A. Solis, C. Del Pozo // Synth. Letters. – 2000, № 5 – P.698-700.
5. Jann, C.D. Hydroxyphosphonate peptidomimetics as inhibitors of aspartyl proteases / C.D. Jann, D.R. Ellwood, Sh. J. Class, H.T. Fell // US Pat. 6150344. – РЖ Хим. – 2002. – 02.01-190.144П.
6. Wieczorek, J.S. Synthesis and physiological activities of new acyclic aminophosphonates / J.S. Wieczorek, R. Gancarz, K. Bieleck, E. Grzys, J. Sarapuk // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 2000. – Vol. 166. – P.111-123.
7. Черкасов, Р.А. Реакция Кабачника-Филдса: Синтетический потенциал и проблема механизма / Р.А. Черкасов, В.И. Галкин // Успехи химии. – 1998. – Т.67, № 10. – С. 940-968.
8. Ordonez, M. An overview of stereoselective synthesis of α -aminophosphonic acids and derivatives / M. Ordonez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativieta // Tetrahedron. – 2009. – V. 65, №1. – P. 17-49.
9. Hamilton, R. Synthesis and proteinase inhibitory properties of diphenyl phosphonate analogues of aspartic and glutamic acids /

R. Hamilton, B. Walker, B. J. Walker // *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters*. – 1998. – P.1655 – 1660.

10. Дятлова, Н.М. Комплексоны и комплексоны металлов / Н.М. Дятлова, В.Я. Темникова, К.И. Попов. М.: Химия. – 1988. – 544 с.

11. Талан, А. С. Моно- и полифункциональные липофильные аминфосфиноксиды. Синтез, кислотно-основные и экстракционные свойства / А.С. Талан // Автореф. дис. на соискание учёной степени к.х.н., Казань. – 2008. – 22 с.

12. Cherkasov, R. A. The complexation abilities of new functionalized phosphoryl ligands. The new approach to the design of the extractants ionophores membrane carriers / R. A. Cherkasov, A. R. Garifzjanov, N. S. Krasnova, A.S. Talan, A.V. Tarasov, R.R. Davletshin // *Book of abstracts 38 International Conference on Coordination Chemistry*. – 2008. – P. 8.

13. Захаров, С.В. Синтез, кислотно-основные и экстракционные свойства α -аминофосфорильных соединений: дис. ... канд. хим. наук / С.В. Захаров. – Казань: КГУ, 2003. – 139 с.

14. Гарифзянов, А. Р. Жидкостная экстракция благородных металлов α -аминофосфонатами / А. Р. Гарифзянов, С. В. Захаров, С. В. Крюков, В.И. Галкин, Р.А. Черкасов // *Журнал общей химии*. – 2005. – Т.75, №8. – С.1273-1277.

15. Нуриязданова, Г. Х. Кислотно-основные, экстракционные и ионофорные свойства аминфосфорильных соединений / Г. Х. Нуриязданова // Автореф. дис. на соискание учёной степени к.х.н., Казань. – 2003. – 18 с.

16. Черкасов, Р. А. Влияние структуры функционализированных фосфорильных переносчиков на мембранный транспорт протонодонорных субстратов / Р. А. Черкасов, А. Р. Гарифзянов, Н. С. Краснова, А. С. Талан, А. Р. Черкасов // *Журнал общей химии*. – 2006. – Т.76, Вып.10. – С. 1603-1611.

17. Черкасов, Р. А. Синтез, транспортные и ионофорные свойства α -дифосфорилированных азаподандов. IV. Индукционный мембранный транспорт ионов щелочных и щелочнозе-

мельных металлов / Р. А. Черкасов, Р. И. Васильев, А. Р. Гарифзянов, Н. С. Краснова, А. С. Талан // Журнал общей химии. – 2008. – Т.78, Вып.6. – С. 940-044.

18. Черкасов, Р. А. Синтез новых моно- и бис-аминофосфорильных соединений и их мембранно-транспортные свойства по отношению к кислым субстратам // Р. А. Черкасов, А. С. Талан, А. В. Тарасов, А. Р. Гарифзянов // Журнал общей химии. – 2008. – Т.78, Вып.7. – С.1093-1098.

19. Гарифзянов, А. Р. Мембранный транспорт неорганических кислот α -аминофосфорильными соединениями / А. Р. Гарифзянов, Н. В. Ширшова, Р. А. Черкасов // Журнал общей химии. – 2005. – Т.75, Вып.4. – С.575-578.

20. Черкасов, Р. А. Синтез, кислотно-основные свойства, межфазное распределение новых аминокилфосфатов и фосфонатов // Р. А. Черкасов, А. Р. Гарифзянов, Н. С. Краснова, М. В. Казанова, А. В. Тарасов // Журнал общей химии. – 2008. – Т.78, Вып.11. – С.1789-1794.

21. Васильев, Р. И. Синтез, транспортные свойства α -аминометилфосфорилированных подандов / Р. И. Васильев // Автореф. дис. на соискание учёной степени к.х.н., Казань. – 2003. – 30 с.

22. Антипин, И. С. Мембранная экстракция органических соединений. Сообщение 2. Индуцированный α -аминофосфонатами транспорт гликолевой кислоты, кинетическое исследование // И. С. Антипин, И. И. Стойков, С. А. Репейков, А. И. Коновалов // Изв. Акад. наук. Сер. Хим. – 1998, № 9. – С.1746-1750.

23. Antipin, I. S. α -Aminophosphonates effective carriers for the membrane transport of biorelevant species / I. S. Antipin, I. I. Stoikov, A. I. Konovalov // Phosphorus. Sulfur and Silicon. – 1999. – Vol.144-146. – P.347-350.

24. Antipin, I. S. The novel phosphadiazacalixcrown compounds / I. S. Antipin, I. I. Stoikov, G. N. Nikonov, A. I. Konovalov // Phosphorus. Sulfur and Silicon. – 1999. – Vol.144-146. – P.837-838.

25. Стойков, И. И. Индуцированный α -аминофосфонатами мембранный транспорт дикарбоновых и α -гидроксикарбоновых кислот / И. И. Стойков, Н. А. Фицева, Л. Р. Ахметзянова, Л. И. Гафиуллина, И. С. Антипин, В. Ф. Желтухин, А. И. Девятерикова, В. А. Альфонсов // Изв. Акад. наук. Сер. Хим. – 2004, №7. – С.1362-1369.

26. Стойков, И. И. Синтетические рецепторы на основе замещённых (тия)каликс[4]аренов / И. И. Стойков // Автореф. дис. на соискание учёной степени д.х.н., Казань. – 2008. - 46с.

27. Zugmunt, J. Synthesis of phosphonic analogs of serine and isoserine / J. Zugmunt, P. Mastalerz // Pol. J. Chem. – 1978. – Vol. 52. – P. 2271-2273.

28. Kowalik, J. 1-Amino-2-mercaptoethanephosphonic acid, the phosphonic analogs of serine / J. Kowalik, J. Zugmunt, P. Mastalerz // Pol. J. Chem. – 1981. – Vol. 55. – P. 713-715.

29. Zugmunt, J. Synthesis of 1-amino-2-hydroxyethanephosphonic acid, the phosphonic analog of serine / J. Zygmunt, P. Mastalez // Pol. J. Chem. – 1981. – Vol. 55. – P. 411-414.

30. Zugmunt, J. Aziridine-2-phosphonic acid, the valuable synthon for synthesis of 1-amino-2-functionalized ethanephosphonic acids / Zugmunt, J. // Tetrahedron. – 1985. – Vol. 41, № 21. – P.4979-4982.

31. Kurt Dolence, E. Optically active diethyl N-(p-toluenesulfonyl)aziridine 2-phosphonates as chiral synthons for the synthesis of β -substituted α -amino phosphonates / E. Kurt Dolence, Jason B. Roylance // Tetrahedron: Asymmetry. – 2004. – Vol. 15, № 20. – P. 3307-3322.

32. Vasella, A. Asymmetric synthesis of α -aminophosphonic acids by cycloaddition of N-Glycosyl-C-dialkoxyphosphonylnitrones / A. Vasella, R. Voeffray // Helv. Chim. Acta. – 1982. – Vol. 65. – P. 1953-1964.

33. Piotrowska, D. G. Enantioselective synthesis of phosphonate analogues of (R)- and (S)-homoserine / D. G. Piotrowska, I. E. Głowacka // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18, № 23. – P. 2787-2790.

34. Piotrowska, D. G. Enantiomerically pure phosphonate analogues of *cis*- and *trans*-4-hydroxyprolines / D. G. Piotrowska, I. E. Głowacka // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – Vol. 18, № 11. – P. 1351-1363.

35. Davis, F. A. Asymmetric Synthesis of *Cis*-5-Substituted Pyrrolidine 2-Phosphonates Using Metal Carbenoid NH Insertion and δ -Amino β -Ketophosphonates / F. A. Davis, Yo. Wu, He Xu, J. Zhang // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 24. – P. 4523–4525.

36. Schollkopf, U. Synthesis with α -metallated isocyanides. LIV. Synthesis of 1-amino-2-hydroxylalkanephosphonic acids (Phosphonic acid analogs serine) via diethyl-2-oxazoline-4-phosphonates / U. Schollkopf, T. Wintel // *Synthesis*. – 1984. – P. 1033-1034.

37. Bongini, A. Efficient synthesis of the four diastereomers of phosphothreonine from lactaldehyde / Alessandro Bongini, Roberto Camerini, Mauro Panunzio // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1996. – Vol. 7, №5. – P. 1467-1476.

38. Atmani, A. Syntheses et application des oxophosphonates en chimie organique / A. Atmani, F. Memmou, J.P. Bouillon // *C.R.Chimie*. – 2009. – Vol. 12. – P. 963-1001

39. Davis, F. A. Sulfinimine-Mediated Asymmetric Synthesis of β -Hydroxy α -Amino Phosphonates / Franklin A. Davis and Kavirayani R. Prasad // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 19. – 7249-7252.

40. Renaud, P. Preparation of Chiral Building Blocks from Amino Acids and Peptides via Electrolytic Decarboxylation and TiCl_4 -Induced Amidoalkylation / P. Renaud, D. Seebach // *Angew. Chem.* – 1986. – Vol. 25. – P. 843.

41. Ito, Y. Catalytic asymmetric aldol reaction: Reaction of aldehydes with isocyanoacetate catalyzed by a chiral ferrocenylphosphine – gold(I) complex / Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1986. – Vol. 108. – P. 6405-6406.

42. Ito, Y. Synthesis of (1-aminoalkyl)phosphonic acids via asymmetric aldol reaction of (isocyanomethyl)phosphonates catalyzed by a chiral Ferrocenylphosphine – gold (I) complex / Y.

Jto, M. Sawamura, T. Hayashi // Tetrahedron Letters. – 1989. – Vol. 30, Issue 17. – P. 2247-2250.

43. Togni, A. Enantioselective synthesis of β -hydroxy- α -aminophosphonic acid precursors / A. Togni, S. Pastor // Tetrahedron Letters. – 1989. – Vol. 30, № 9. – P. 1071-1072.

44. Einet, J.-P. Synthesis of 3-amino-2-oxo-1,2-oxaphospholanes and 3-amino-2-oxo-1,2-oxaphosphorinanes / J.-P. Einet, C. Frejaville, L. Claudine, F. Le Moigne, P. Stipa, P. Torda // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 1993. – Vol. 81. – P. 17-25.

45. Hannour, S. Enantiospecific synthesis of α -aminophosphonic acids / S. Hannour, A. Ryglowski, M.Z. Roumestant, Ph. Vialefont, J. Martnez, F. Ouzani, A. El. Hallaoi // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 1998. – Vol. 134/135. – P. 419-430.

46. Павлов, В.А. Некоторые новые производные α -аминофосфорильных соединений: дис. ... докт. хим. наук / В.А. Павлов // Казань: КГУ. – 1999. – 337с.

47. Гуревич, П.А. Фосфорсодержащие производные индола и пиррола / П.А. Гуревич, В.А. Ярошевская // Химия гетероциклических соединений. – 2000. – № 12. – С. 1587-1633.

48. Музафарова, Э.А. Фосфорилирование полифункциональных карбонильных производных индола: дис. ... канд. хим. наук / Э.А. Музафарова // Казань: КГУ. – 2000. – 127с.

49. Piotrowska, D.G. Stereoselective synthesis of β -functionalized α -aminophosphonates via aziridinium ions / D. G. Piotrowska, A. E. Wróblewski // Tetrahedron. - 2003. – Vol. 59, № 42. – P. 8405-8410.

50. Błażewska, K. A concise synthesis of protected diethyl 1-amino-2-hydroxyalkylphosphonates / K. Błażewska, D. Sikora, T. Gajda // Tetrahedron Letters. - 2003. – Vol. 44, № 25. – P. 4747-4750.

51. Louaisil, N. Highly stereoselective synthesis of new α -amino- β -hydroxy six-membered heterocyclic phosphonic acids, serine analogues / N. Louaisil, N. Rabasso, A. Fadel // Tetrahedron. - 2009. – Vol. 65, № 41. - P. 8587-8595.

52. Bobrikova, A. A. Reactions of glycosylamines with diphenylphosphine oxide and ethyl and phenyl phenylphosphinates / A. A. Bobrikova, M. P. Koroteev, A. I. Stash, V. K. Bel'skii, E. E. Nifant'ev // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2008. – Vol. 44, № 8. – P. 1150-1156.

53. Griffiths, D.V. The Synthesis of 1-Amino-2-Hydroxy- and 2-Amino-1-Hydroxy-Substituted Ethylene-1,1-Bisphosphonic Acids and their N-Methylated Derivatives / D. V. Griffiths, J. M. Hughes // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53, № 52. – P. 17815–17822.

54. Wyatt, P.B. An enantioselective synthesis of (R)-2-amino-1-hydroxyethylphosphonic acid by hydrolytic kinetic resolution of (±)-diethyl oxiranephosphonate / P.E. Wyatt, P. Blakskjaer // Tetrahedron Letters. – 1999. – Vol. 40, № 35. – P. 6481-6483.

55. Cristau, H.-J. Regio- and stereoselective synthesis of 2-amino-1-hydroxy-2-aryl ethylphosphonic esters // H.-J. Cristau, J.-L. Pirat, M. Drag, P. Kafarski // Tetrahedron Letters. – 2000. – Vol. 41, № 50. – P. 9781-9785.

56. Lohray, B.B. Stereoselective synthesis of dihydroxyphosphonates via asymmetric dihydroxylation of unsaturated phosphonate esters: synthesis of hydroxyaminophosphonates via cyclic sulfites / B.B. Lohray, D.K. Maji, E. Nandan / Indian J. Chem. – 1995. – Vol. 34, Issue 12. – P. 1023-1025.

57. Hammerschmidt, F. Enzymes in organic chemistry. Part 10: Chemo-enzymatic synthesis of L-phosphoserine and L-phosphoisoserine and enantioseparation of amino-hydroxyethylphosphonic acids by non-aqueous capillary electrophoresis with quinine carbamate as chiral ion pair agent / F. Hammerschmidt, W. Lindner, F. Wuggenig, E. Zarbl // Tetrahedron: Asymmetry. – 2000. – Vol. 11, № 14. – P. 2955-2964.

58. Woschek, A. Enzymes in Organic Chemistry, 11: Hydrolase-Catalyzed Resolution of α - and β -Hydroxyphosphonates and Synthesis of Chiral, Non-Racemic β -Aminophosphonic Acids / A. Woschek, W. Lindner, F. Hammerschmidt // Adv. Synth.Catal. – 2003. – Vol. 345, № 12. – P. 1287-1298.

59. Gravotto, G. A straightforward entry into enantiomerically enriched β -amino- α -hydroxyphosphonic acid derivatives / G. Gravotto, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, G. Palmisano, M. Sisti // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1998. – Vol. 9, № 5. – P. 745-748.

60. Thomas, A.A. The Catalytic Asymmetric Aminohydroxylation of Unsaturated Phosphonates / A. A. Thomas, K. B. Sharpless // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 22. – P. 8379-8385.

61. Barco, A. Diastereoselective synthesis of β -amino- α -hydroxy phosphonates via oxazaborolidine catalyzed reduction of β -phthalimido- α -ketophosphonates / A. Barco, S. Benetti, P. Bergamini, C. De Risi, P. Marchetti, G. P. Pollini, V. Zanirato // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – Vol. 40, № 43. – P. 7705-7708.

62. Francavilla, M. Ozonization and reduction of α -methylene N-(ethoxycarbonyl)- β -amino phosphonic esters / M. Francavilla, T. Gasperi, M. A. Loreto, P. A. Tardella, M. Bassetti // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – Vol. 43, № 44. – P. 7913-7916.

63. Drag, M. Stereoselective synthesis, solution structure and metal complexes of (1*S*,2*S*)-2-amino-1-hydroxyalkylphosphonic acids / M. Drag, R. Latajka, E. Gumienna-Kontecka, H. Kozlowski, P. Kafarski // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2003. – Vol. 14, № 13. – P. 1837-1845.

64. Zygmunt, J. Stereoselective synthesis of 2-amino-1-hydroxy-3-phenyl-propylphosphonic acid / J. Zygmunt, R. Gancarz, B. Lejczak, P. Wiczorek, P. Kafarski // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – Vol. 6, № 24. – P. 2989-2992.

65. Yamagishi, T. Diastereoselective synthesis of chiral β -amino- α -hydroxy-H-phosphinates through hydrophosphinylation of α -amino aldehydes / T. Yamagishi, K. Suemune, T. Yokomatsu, S. Shibuya // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – Vol. 42, № 30. – P. 5033-5036.

66. Yamagishi, T. Asymmetric synthesis of β -amino- α -hydroxyphosphonic acid derivatives through hydrophosphinylation of α -amino aldehydes / T. Yamagishi, K. Suemune, T. Yokomatsu, S. Shibuya // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58, № 13. – P. 2577-2583.

67. Yamagishi, T. Diastereoselective synthesis of β -substituted α -hydroxyphosphinates through hydrophosphinylation of α -heteroatom-substituted aldehydes / T. Yamagishi, T. Kusano, B. Kaboudin, T. Yokomatsu, C. Sakuma, S. Shibuya // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 59, № 6. – P.767-772.

68. Wroblewski, A.E. Phosphonate analogs of N-benzoyl- and N-Boc-3-phenylisoserine, the Taxol C-13 side chain / A. E. Wroblewski, D. G. Piotrowska // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol.54, № 28. – P. 8123-8132.

69. Wroblewski, A.E. Enantiomeric phosphonate analogs of the paclitaxel C-13 side chain / A. E. Wroblewski, D. G. Piotrowska // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1999. – Vol. 10, № 10. – P. 2037-2043.

70. Wroblewski, A.E. Enantiomeric phosphonate analogs of the docetaxel C-13 side chain / A. E. Wroblewski, D. G. Piotrowska // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2000. – Vol. 11, № 12. – P. 2615-2624.

71. Pousset, C. An efficient synthesis of α - and β -aminophosphonic esters from α -amino acids / C. Pousset, M. Larchevêque // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – Vol. 43, № 30. – P. 5257-5260.

72. Simov, B.P. Indirect Evidence for the Biosynthesis of (1S, 2S)-1,2-Epoxypropylphosphonic Acid as a Co-Metabolite of Fosfomycin [(1R, 2S)-1,2-Epoxypropylphosphonic Acid] by *Streptomyces fradiae* / B. P. Simov, F. Wuggenig, M. Lämmerhofer, W. Linder, E. Zarbl, F. Hammerschmidt // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – P. 1139-1142.

73. Drag, M. Stereoselective synthesis, solution structure and metal complexes of (1S, 2S)-2-amino-1-hydroxyalkylphosphonic acids / M. Drag, R. Latajka, E. Gumienna-Kontecka, H. Kozłowski, P. Kafarski // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2003. – Vol. 14, № 13. – P. 1837-1845.

74. Patel, D.V. Preparation of peptidic α -hydroxy phosphonates a new class of transition state analog renin inhibitors /

D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono // *Tetrahedron Letters*. – 1990. – Vol. 31, № 39. – P. 5587-5590.

75. Heisler, A. Enzyme catalysed transesterification of aminophosphonic acids. II. Isothreonine – P analogues / A. Heisler, C. Rabiller, G. Hägele // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem.* – 1995. – Vol. 101, Issues 1- 4. – P. 273-280.

76. Dolle, R.E. Solid-phase synthesis of α -hydroxy phosphonates and hydroxystatine amides. Transition-state isosteres derived from resin-bound amino acid aldehydes / R.E. Dolle, T.F. Herpin, Y.C. Shimshock // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – Vol. 42, № 10. – P. 1855-1858.

77. Mizrahi, D.M. α -Amino acid derived bisphosphonates. Synthesis and Anti-Resorptive activity / D. M. Mizrahi, T. Waner, Y. Segall // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. – 2001. – Vol. 173. – P. 1-25.

78. Tarnowski, A. Efficient synthesis of sphingosine-1-phosphonate and homosphingosine-1-phosphonate / A.Tarnowski, Th. Bär, R. R. Schmidt // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1997. – Vol. 7, № 5. – P. 573-576.

79. Andrzej, E. Synthesis of four enantiomers of 2-acetamido-1-hydroxypropylphosphonates / E. Andrzej, Wroblewski, J. Drozd // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 1134-1141.

80. Асадов, Х.А. Реакции диалкоксифосфорил- α -хлоркусусных альдегидов с бисфункциональными реагентами: дис. ... канд. хим. наук / Х.А. Асадов // Казань: КГТУ. – 2001. – 148с.

81. Defacqz, N. β -Aminophosphonic compounds derived from methyl 1-dimethoxy-phosphoryl-2-succinimidocyclohex-3-ene-1-carboxylates / N. Defacqz, R. Touillaux, A. Cordi, J. Marchand-Brynaert // *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1*. – 2001. – Vol. 2001, № 20. – P. 2632-2637.

82. Yokomatsu, T. Lipase-Catalyzer Enantioselective Acylation of Prochiral 2-(ω -Phosphono) alkyl-1, 3-Propanediols: Application to the Enantioselective Synthesis of ω -Phosphono- α -

Amino Acids / T. Yokomatsu, M. Sato, S. Shibuya // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1996. – Vol. 7, № 9. – P. 2743-2754.

83. Tao, M. Novel Peptidyl Phosphorus Derivatives as Inhibitors of Human Calpain I / M.Tao, R.Bihovsky, G.J.Wells, J.P.Mallamo // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, № 20. – P.3912-3916.

84. Cui, P. α - and β -Substituted phosphonate analogs of LPA as autotoxin inhibitors / P. Cui, W. F. McCalmont, J. L. Tomsig, K.R. Lynch, T. L. Macdonald // *Bioorganic and Medicinal chemistry*. – 2008. – V.16. – P. 2212-2225.

85. Hanessian S. Synthesis of Glycophosphonates: Cyclic Phosphonate Analogues of Biologically Relevant Sugars / S. Hanessian, O.Rogel // *J.Org.Chem.* – 2000. – Vol.65, № 8. – P.2667-2674.

86. Zhou, D. Phosphonoxins II: Diastereoselective Synthesis of Phosphonic Acid Analogues of Polyoxins / D. Zhou, M. Staake, S. E. Patterson // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 11. – P. 2179–2182.

87. Behr, J-B. Synthesis of (difluoromethyl)phosphonate azasugars designed as inhibitors for glycosyl transferases / J.-B. Behr, C. M. Evina, N. Phung, G. Guillermin // *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1*. – 1997. – Vol. 1997, № 11. – P. 1597-1599.

88. Wróblewski, A. E. Synthesis of 2-amino-1,3-dihydroxypropylphosphonates from Garner aldehyde / A. E.Wróblewski, K. B. Balcerzak // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2001. – Vol. 12, № 3 – P. 427-431.

89. Latajka, R. Solution conformations of 2-amino-1-hydroxy-2-aryl ethylphosphonic acids and their diethyl esters / Rafal Latajka, Marcin Drag, Roman Gancarz, Pawel Kafarski // *Journal of Molecular Structure*. – 2002. – Vol. 605, № 1. – P. 79-84.

90. Griffin, C.E. Phosphonic acids and esters. XX. Preparation and ring-opening reactions of α,β - and β,γ -epoxyalkylphosphonates / C.E. Griffin, S.K. Kundu // *J. Org. Chem.* – 1969. – Vol.34, № 6. – P. 1532-1539.

91. Dell'Erba, C. Synthetic exploration of the ring-opening of 3,4-dinitrothiophene. Part 3. Access to 1,4-diaryl- and 1,4-dialkyl-2-

nitrobutanes / Carlo Dell'Erba, Marino Novi, Giovanni Petrillo and Paola Stagnaro // *Tetrahedron Letters*. – 1992. – V. 33, № 46. – P. 7047-7048.

92. Clayden, J. Stereocontrolled synthesis of *R* or *S*, *E* or *Z* unsaturated α -amino acids by enantio- and diastereoselective epoxidation of δ -hydroxy allylic phosphine oxides / J. Clayden, E. W. Collington, S. Warren // *Tetrahedron Letters*. – 1993. – Vol. 34, № 8. – P. 1327-1330.

93. Wroblewski, A.E. An efficient synthesis of an enantiomerically pure phosphonate analogue of L-GABOB / A.E. Wroblewski, A. Halajewska-Wosik // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2003. – Vol. 14. – P. 3359-3363.

94. Kolodiazhnyi, O.I. New Methods and Strategies for Asymmetric Synthesis of Organophosphorus Compounds / O. I. Kolodiazhnyi, I. V. Guliayko, E. V. Gryshkun, A. O. Kolodiazhna, V. V. Nesterov, G. O. Kachkovskyi // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. – 2008. – Vol. 183. – P. 393-398.

95. Dingwall, J. G. Diethoxymethylphosphonites and phosphinates. Intermediates for the synthesis of α,β - and X aminoalkylphosphonous acids / J. G. Dingwall, J. Ehrenfreund, R. G. Hall // *Tetrahedron*. – 1989. – Vol. 45, № 12. – P. 3787-3808.

96. Dellaria, J. F. New inhibitors of renin that contain novel phosphostatine Leu-Val replacements / J. F. Dellaria, Jr. Robert G. Maki, H. H. Stein, J. Cohen, D. Whittern, K. Marsh, D. J. Hoffman, J. J. Plattner, Th. J. Perun // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33, № 2. – P. 534-542.

97. Щербаков, Б.К. Новые N-замещенные 1-гидрокси-3-аминопропилидендифосфоновые кислоты / Б.К. Щербаков, Ф.И. Бельский, А.Ю. Гукасова, Ю.М. Поликарпов, М.И. Кабачник // *Известия АН СССР Сер.хим.* – 1998. – № 9. – С. 1780-1783.

98. Панарина, А.Е. Присоединение вторичных и первичных аминов к алкинфосфонатам / А.Е. Панарина, А.В. Догадина, Б.И. Ионин // *С.-Петербург: Издательство НИИХ.* – СПбГУ. – 2002. – 129с.

99. Газизов, М.Б. Синтез О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, Л.Р. Багаува, О.Г. Сняшин, Л.Г. Гайсин, Р.Ф. Каримова, Р.М. Шайхутдинов // Журнал общей химии. – 2003. – Т.73, Вып. 9. – С. 1579-1580.

100. Газизов, М.Б. НО-модификация О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, Л.Р. Багаува, Г.Г. Сафина, Р.Ф. Каримова, О.Г. Сняшин // Журнал общей химии. – 2004. – Т.77, Вып. 6. – С. 1043-1044.

101. Газизов, М.Б. Водородные связи и конформации О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]-фосфонатов / М.Б. Газизов, Р.Р. Шагидуллин, В.В. Зверев, Л.В. Авакумова, Р.А. Хайруллин, Л.Р. Багаува, В.И. Коваленко, О.Г. Сняшин // Журнал общей химии. – 2005. – Т.75, Вып. 2. – С. 347-348.

102. Газизов, М.Б. Взаимодействие 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей с диалкилфосфитами / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, О.Г. Сняшин // Доклады РАН. – 2006. – Т.406, №4. – С. 483-485.

103. Газизов, М.Б. Синтез и свойства N-фосфорилированных аминокальдегидов / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, О.Г. Сняшин // Журнал общей химии. – 2006. – Т.77, Вып. 2. – С. 341-344.

104. Хайруллин, Р.А. Новые органические аминокислоты, содержащие четырехкоординированный атом фосфора / Р.А. Хайруллин, М.Б. Газизов, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, Р.Р. Шагидуллин, В.В. Зверев, И.А. Литвинов, Ш.К. Латыпов, О.Г. Сняшин // Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Москва. – 2007. – С.495.

105. Wróblewski., A. E. Synthesis of (1R,2S)- and (1S,2S)-3-azido-1,2-dihydroxypropylphosphonates / A. E. Wróblewski, I. E. Glowacka // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002, Vol. 13, № 9. – P. 989-994.

106. Walker, D. Synthesis of D,L- γ -Hydroxyphosphinothricin, a Potent New Inhibitor of Glutamine synthetase / D.M. Walker, I. F. McDonald, E.W. Logusch // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1987. – P. 1710-1711.

107. Kehler, J. Syntheses and GABA receptor binding properties of 4-amino-1, 2- and 3-hydroxybutylphosphinic acids / J. Kehler, O. Dahl, B. Ebert, P. Krogsgard-Larsen // Tetrahedron. – 1999. Vol. 55, № 3. – P. 771-780.

108. Солошонок, В.А. Асимметрический синтез элементоорганических аналогов природных соединений. Сообщение 7. (2R, 3S)-2-амино-3-гидрокси-5-фосфоновалериановая кислота / В.А. Солошонок, Н.Ю. Свистунова, В.Р. Кухарь, А.О. Гудима, Н.А. Кузьмина, Ю.Н. Белоконь // Изв. АН СССР, Сер.хим. – 1992, № 5. – С. 1172-1175.

109. Kehler, J. Syntheses and GABA receptor binding properties of 1-, 2- and 3-hydroxyaminobutylphosphine acids / J. Kehler, O. Dahl, B. Ebert, P. Krogsgard-Larsen // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 1999. – Vol. 147. – P.993.

110. Kehler, J. Syntheses and GABA receptor binding properties of 1-, 2- and 3-hydroxyaminobutylphosphine acids / J. Kehler, O. Dahl, B. Ebert, P. Krogsgard-Larsen // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem. – 1999. – Vol. 147. – P.165-167.

111. Andrzej, E. Wróblewski. Enantiomerically pure 4-amino-1,2,3-trihydroxybutylphosphonic acids / A. E. Wróblewski, I. E. Głowacka // Tetrahedron. - 2005, – Vol. 61, № 50 – P. 11930-11938.

112. Davis, F. A. Asymmetric Synthesis of Ring Functionalized trans-2,6-Disubstituted Piperidines from N-Sulfinyl δ -Amino β -Keto Phosphonates. Total Synthesis of (-)-Myrtine / F. A. Davis, He Xu, J. Zhang // J.Org.Chem. – 2007. – Vol.72. - P.2046-2050.

113. Beck, T.M.. Bis (hydroxyalkyl)amino alkylphosphonic acid diesters / T.M. Beck, E.N. Walsch // US Pat. 3076010. – РЖ Хим. – 1964. – 24Н87П.

114. Dhawan, B. Phosphonomethylation of 2-Aminoethanethiol and Thiaxolidine. An Unexpected Product / B. Dhawan, D. Redmore // J. Heterocyclic Chem. – 1988. – Vol. 25. – P. 1273-1274.

115. Worms, K.H. Cyclische intramolekulare ester von Äthanoethanolamin- N^+ -methylenphosphonsäuren / K.H. Worms, K. Wollmann // Z. Anorg. Allg. Chem. – 1971. – B. 381. – S. 260-265.

116. Харитонов, Д.И. Реакции каликс[4]резорцинаренов и их диалкил-метильных производных с амидами и хлоридами P(III), P(IV): дисс. ... докт. хим. наук / Д.И. Харитонов // Казань: КГТУ. – 2000. – 118с.

117. Стойков, И.И. Индуцированный α -аминофосфонатами мембранный транспорт дикарбоновых и α -гидроксикарбоновых кислот / И.И. Стойков, Н.А. Фицева, Л.Р. Ахметзянова, Л.И. Гарифуллина, И.С. Антипин, В.Ф. Желтухин, А.И. Девятерникова, В.А. Альфонсов // Изв. АН Сер. хим. – 2004. – № 7. – С. 1517-1523.

118. Hasan, H. Synthesis of substituted α -N(2-hydroxyethyl)aminoethylphosphonic acid monoethyl ester derivatives / H.Hasan, Y. Hamza, T.M. Nawat // Syhth. React. Inorg. Metal. Org. Chem. – 1999. – Vol. 29, № 10. – P. 1821-1828.

119. Falorni, M. General approach to the synthesis of optically active 2-carboxy-4-[3'-(diethoxyphosphinyl)propyl]-5-alkylperazines (CCP analogues) / M. Falorni, A. Porcheddu, G. Giacomelli // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – Vol. 8, № 10. – P. 1633-1639.

120. Ornstein, P. L. An enantioselective synthesis of D-(-)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid / Paul L. Ornstein // J. Org. Chem. – 1989. – Vol. 54, № 9. – P. 2251-2253.

121. Neidlein, R. Synthesen neuer Phosphono-Analoga von Pantethein-derivaten / R. Neidlein, S. Li // Helvetica Chimica Acta. – 1997. – Vol. 80, № 1. – P. 97-102.

122. Kumara Swamy, K.C. Synthesis and utility of new amine/nucleobase addition products of allenylphosphonates / K.C.

Kumara Swamy, E. Balaraman, N. Satish Kumar // *Tetrahedron*. - 2006. - Vol. 62, № 43. - P. 10152-10161.

123. Хусаинова, Н.Г. Реакция диэтил-3-метилбута-1,2-диен-1-илфосфоната с 1,2-диаминоэтаном / Н.Г. Хусаинова, И.А. Литвинов, Д.Б. Криволапов, Е.А. Бердников, Ю.А. Соколов, С.М. Рыбаков, Р.А. Черкасов // *Журнал органической химии*. - 2007. - Т.43, Вып.3. - С. 461-462.

124. Рыбаков, С.М. Синтез и свойства алкил- и алкенилфосфонатов, β -функционализированных аминокрафтанными группировками: Автореф. дис. канд. хим. наук. - Казань, 2009. - 22 с.

125. Khusainova, N.G. Interaction of Vinylphosphonates with 1,2-Diaminoethane and Ethanolamine / N.G. Khusainova, O.A. Mostovaya, E.A. Berdnikov, S.M. Rybakov, R.A. Cherkasov // *Phosphor, Sulfur and Silicon and Related Elements*. - 2009. - Vol. 184, № 4. - P. 865-871.

126. Castelot-Deliencourt, G. Diastereoselective synthesis of α -substituted β -amidophosphonates / Géraldine Castelot-Deliencourt, Xavier Pannecoucke, Jean-Charles Quirion // *Tetrahedron Letters*. - 2001. - Vol. 42, № 6. - P. 1025-1028.

127. Pan, W. Synthesis of acyclic galactitol- and lyxitol-aminophosphonates as inhibitors of UDP-galactopyranose mutase / Weidong Pan, Christophe Ansiaux, Stéphane P. Vincent // *Tetrahedron Letters*. - 2007. - Vol. 48, № 25. - P. 4353-4356.

128. Hosseini-Sarvari, M. TiO_2 as a new and reusable catalyst for one-pot three-component syntheses of α -aminophosphonates in solvent-free conditions / Mona Hosseini-Sarvari // *Tetrahedron*. - 2008. - Vol. 64, № 23. - P. 5459-5466.

129. Agami, C. An efficient asymmetric synthesis of azetidine 2-phosphonic acids / Claude Agami, François Couty, Nicolas Rabasso // *Tetrahedron Letters*. - 2002. - Vol. 43, № 26. - P. 4633-4636.

130. Roy-Gourvennec, S. Le Desulfutisation of Phosphonylated Thioamides: a new way to functionalized aminophosphonates / S. Le Roy-Gourvennec, M. Lemarie, S. Masson // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. - 1997. - Vol. 123. - P. 247-254.

131. Skropeta, D. Stereoselective Synthesis of Phosphoramidate α (2-6) Sialyltransferase Transition-State Analogue Inhibitors / D. Skropeta, R. Schworer, R. R. Schmidt // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2003. – Vol.13. – P. 3351-3354.

132. Metlushka, K. Phosphonylation of 1,3-Diaryl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-c][1,3]oxazine by Dialkyl and Diaryl Phosphonates / K. Metlushka, V. Alfonsov, Ch. E. McKenna, B.A. Kashemirov, O. N. Kataeva, V. F. Zheltukhin, D.N. Sadkova, A.B. Dobrynin // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. – 2008. – Vol.183. – P.2645-2646.

133. Baylis, E. K. 1-Hydroxy-1-methylethylphosphinates intermediates for the synthesis of functional phosphorus acids / E. Keith Baylis // *Tetrahedron Letters*. – 1995. - Vol. 36, № 51. – P. 9389-9392.

134. Gristan, H.J. Synthesis of bis(hydroxymethyl)-phosphorylated compounds, analogs of α -aminophosphonic acids or alkylidenbisphosphonic acids / H.J. Gristan, C. Brahic, J. Pirat // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57, № 44. – P. 9149-9156.

135. Рагулин, В.В. «One-pot» синтез α -аминофосфоновых кислот / В.В. Рагулин // *Журнал общей химии*. – 2004. – Т. 74, № 1. – С. 154-156.

136. Kumara Swamy, K. C. Cyclic chlorophosphites as scaffolds for the one-pot synthesis of α -aminophosphonates under solvent-free conditions / K. C. Kumara Swamy, S. Kumaraswamy, K. Senthil Kumar, C. Muthiah // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – Vol. 46, № 19. – P. 3347-3351.

137. Odinets, I. L. Facile synthesis of cyclic α -perfluoroalkyl- α -aminophosphonates / I. L. Odinets, O. I. Artyushin, K. A. Lyssenko, N. E. Shevchenko, V. G. Nenajdenko, G.-V. Röschenthaler // *Journal Fluorine Chemistry*. – 2009. – Vol. 130, № 7. – P. 662-666.

138. Dauban, P. 2,3-Aziridino-2,3-dideoxy-D-ribo- γ -lactone 5-Phosphonate: Stereocontrolled Synthesis from D-Lyxose and Unusual Aziridine Ring Opening / P.Dauban, R. H. Dodd // *J. Org. Chem*. – 1997. – Vol. 62, № 13. – P. 4277-4284.

139. Clercq, E. Antiviral drug discovery and development: Where chemistry meets with biomedicine / Eric De Clercq // Antiviral Research. – 2005. – Vol. 67, Issue 2. – P. 56-75.

140. Clercq, E. The acyclic nucleoside phosphonates from inception to clinical use: Historical perspective / Eric De Clercq // Antiviral Research. – 2007. – Vol. 75. – P. 1-13.

141. Hostetler, K.Y. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: Current state of the art / K. Y. Hostetler // Antiviral Research. – 2009. – Vol. 82. – P. A84-A98.

142. Hockova, D. Synthesis and antiviral activity of 2,4-diamino-5-cyano-6-[2-(phosphonomethoxy)ethoxy]pyrimidine and related compounds / D. Hockova, A. Holy, M. Masojidkova, A. Graciela, R. Snoeck, E. De Clercq, J. Balzarini // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2004. – Vol. 12. – P. 3197-3202.

143. Potmesil, P. Nucleotide analogues with immunobiological properties: 9-[2-Hydroxy-3-(phosphonomethoxy)propyl]-adenine (HPMPA), -2,6-diaminopurine (HPMPDAP), and their N⁶-substituted derivatives / P. Potmesil, M. Krecmerova, E. Kmonickova, A. Holy, Z. Zidek. // European Journal of Pharmacology. – 2006. – Vol. 540. – P. 191-199.

144. Valiaeva, N. Synthesis and antiviral evaluation of alkoxyalkyl esters of acyclic purine and pyrimidine nucleoside phosphonates against HIV-1 in vitro / N. Valiaeva, J. R. Beadle, K. A. Aldern, J. Trahan, K. Y. Hostetler // Antiviral Research. – 2006. – Vol. 72. – P. 10-19.

145. Vrbkova, S. Bifunctional acyclic nucleoside phosphonates: synthesis of chiral 9-{3-hydroxy[1,4-bis(phosphonomethoxy)]butan-2-yl}derivatives of purines / S. Vrbkova, M. Dracinsky, A. Holy // Tetrahedron: Asymmetry. – 2007. – Vol. 18. – P. 2233-2247.

146. Dolakova, P. Acyclic bisphosphonates: Synthesis and properties of chiral 2-amino-4,6-bis[(phosphomethoxy)alkoxy]-pyrimidines / P. Dolakova, M. Dracinsky, M. Masojidkova, V.

Solinova // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol.44. – P.2408-2424.

147. Пудовик, А.Н. Реакции и методы исследования органических соединений / А.Н. Пудовик, И.В. Коновалова. – М.:Химия, 1968. – 848 с.

148. Юделевич, В.И. Реакционная способность гипофитов. III. Взаимодействие гипофосфористой кислоты и ее солей с производными ацетофенона / В.И. Юделевич, А.П. Феттер, Л.Б. Соколов, Б.И. Ионин, М.И. Лифшиц // Журнал общей химии. – 1980. – Т.50. – С. 2650-2663.

149. Гусарова, Н.К. Синтез и свойства 2-(диорганил-фосфорилгидроксиметил)-1-органилимидазолов / Н.К. Гусарова, С.Н. Арбузова, А.М. Реуцкая, Н.И. Иванова и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2002. – С. 71-77.

150. Чипанина, Н. Н. Водородные связи в 2-(диорганил-фосфорилгидроксиметил)-1-органилимидазолах / Н. Н. Чипанина, Л. В. Байкалова, Л. М. Синеговская, Л. В. Каницкая, С. В. Федоров, И. А. Зырянова, Н. И. Иванова, А. М. Реуцкая, М. П. Туинов, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // Журнал общей химии. – 2004. – Т.74, Вып . 4. – Р. 74.

151. Van de Veken, P. β -Fluorinated proline derivatives: potential transition state inhibitors for proline selective serine dipeptidases / P. Van de Veken, K. Senten, I. Kertesz, A. Haemers, K. Augustyns // Tetrahedron Letters. – 2003. – Vol. 44, № 5. – P. 969-972.

152. Takeuchi, M. Studies on Novel Bone Resorption Inhibitors. II. Synthesis and Pharmacological Activities of Fused Aza-heteroarylphosphonate Derivatives / M. Takeuchi, S. Sakamoto, K. Kawamuki, H. Kurihara, H. Nakahara, Y. Isomura // Chem. Pharm. Bull. – 1998. – Vol. 46. – P. 1703-1709.

153. Chen, X. Stereoselective Synthesis of the 5'-Hydroxy-5'-phosphonate Derivatives of Cytidine and Cytosine Arabinoside / X. Chen, A. J. Wiemer, R. J. Hohl, D. F. Wiemer // J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67. – P. 9331-9339.

154. Cottier, L. Synthesis and its stereochemistry of aminophosphonic acids derived from 5-hydroxymethylfurfural / L. Cottier, G. Descotes, J. Lewkowski, R. Skowronski // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem.* – 1996. – Vol. 116. – P. 93-100.

155. Belyankin, A. V. Synthesis of phosphinic and phosphonic analogs of aromatic amino acids / A. V. Belyankin, A. R. Khomutov, Yu. N. Zhukov, O. N. Kartasheva, R. M. Khomutov // *Russian Chemical Bulletin.* – 1997. – Vol. 46, № 1. – P. 133-137.

156. H. Trung Phan, L. M. Nguyen, V. V. Diep, R. Azoulay, E. J. Niesor, C. L. Bentzen, R. J. Ife β -Substituted β -aminoethyl phosphonate derivatives // *Patent United States* – 2005. – № 68.72.711 B2.

157. Cherenok S. Calix[4]arene α -Aminophosphonic Acids: Asymmetric Synthesis and Enantioselective Inhibition of an Alkaline Phosphatase / S. Cherenok, A. Vovk, I. Muravyova, A. Shivanyuk, V. Kukhar, J. Lipkowski, V. Kalchenko // *Org. Letters.* – 2006. – V. 8, № 4. – P. 549-552.

158. Vercruysse-Moreira, K. Efficient synthesis of bolaform- and gemini-type alkyl-bis-[(α -amino) phosphonocarboxylic or phosphonic acid] surfactants / K. Vercruysse-Moreira, C. Déjугnat, G. Etemad-Moghadam // *Tetrahedron.* – 2002. Vol. 58, № 28. – P. 5651-5658.

159. Piotrowska, D. G. N-Substituted C-diethoxyphosphorylated nitrones as useful synthons for the synthesis of α -aminophosphonates / D. G. Piotrowska // *Tetrahedron Letters.* – 2006. Vol. 47, № 30. – P. 5363-5366.

160. R. Pellicciari, L. Amori, N. Kuznetsova, S. Zlotzky, A. Gioiello Indium triflate catalyzed reaction of diisopropyl diazomethylphosphonate with imines as a new approach to cis- and trans-aziridine-2-phosphonates // *Tetrahedron Letters.* – 2007. – Vol. 48. – P. 4911-4914.

161. Chen, X. Synthesis of 5'-Amino-5'-phosphonate Analogues of Pyrimidine Nucleoside Monophosphates / X. Chen, D. F. Wiemer // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 16. – P. 6108-6114.

162. Cherkasov, R. A. Liquid extraction of noble metal ions with bis(α -animophosphonates) / R. A. Cherkasov, A. R. Garifzyanov, S. V. Zakharov, A. V. Vinokurov, V. I. Galkin // Russian Journal of General Chemistry. – 2006. – Vol.76, № 3. – P. 417-420.

163. Zakharov, S. V. Synthesis and acid-base properties of α -aminophosphoryl compounds / S. V. Zakharov, G. Kh. Niriazdanova, A. R. Garifzyanov, V. I. Galkin, R. A. Cherkasov // Russian Journal of General Chemistry. – 2004. – Vol.74, №6. – P. 873-881.

164. Jakeman, D. L. Highly potent bisphosphonate lagands for phosphoglycerate kinase / D. L. Jakeman, A. J. Ivory, M. P. Williamson, G. M. Blackburn // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 4439-4452.

165. Hirrai, T. Palladium-catalyzed insertion of isocyanides into P(O)-H bonds: selective formation of phosphinoyl and bisphosphinoylaminomethanes / T. Hirai, L.-B. Han // J. Amer. Chem. Soc. – 2006. – Vol.128. – P.7422-7423.

166. Piotrowska, D. G. Stereochemistry of substituted isoxazolidines derived from N-methyl C-diethoxyphosphorylated nitron / D. G. Piotrowska // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62. – P. 12306-12317.

167. Gajda, A. A new access to substituted tetraethyl N-Bos 2-aminoethyliden-1,1-bisphosphonates and phosphonyl-substituted aza-Morita-Baylis-Hillman-type adducts / A. Gajda, T. Gajda // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 1233-1241.

168. Kaabak, L. V. Improved synthesis of 1-aminoethylidenediphosphonic acid / L. V. Kaabak, N. E. Kyz'mina, A. V. Khudenko, A. P. Tomilov // Russian Journal of General Chemistry. – 2006. – Vol.76, №10. – P. 1673-1674.

169. Matveeva, E. V. Efficient synthesis of racemic β -aminophosphonates via aza-Michael reaction in water / E. V. Matveeva, P. V. Petrovskii, I. L. Odinets // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol.49. – P. 6129-6133.

170. Dimukhametov, M. N. A new direction in the reaction of α -iminocarboxylate salts with dialkyl chlorophosphites: formation of

bis[1-(dialkoxyposphoryl)alkyl]amines / M. N. Dimukhametov, R. Z. Musin, B. I. Buzykin, S. K. Latypov, V. F. Mironiv // *Mendeleev Commun.* – 2005. – Vol.15, №1. – P.40-42.

171. Bayandina, E. V. New reaction pathway of dialkyl phosphorochloridites with salts of α -benzylidenaminocarboxylic acids. Direct synthesis of α -aminophosphonates from isostructural α -benzylidenaminocarboxylic acids / E. V. Bayandina, E. Ya. Davydova, M. A. Abaskalova, R. Z. Musin, V. A. Al'fonsov // *Russian Chemical Bulletin, International Edition.* – 2005. – Vol.54, №6. – P.1492-1495.

172. Zagraniarsky, Yu. Synthesis of dimethylphosphinyl-substituted α -amino(aryl)methylphosphonic acids and their esters / Y. Zagraniarsky, B. Ivanova, K. Nikolov, S. Varbanov, T. Cholakova // *Z.Naturforsch.* – 2008. – B.63. – S.1192-1198.

173. Herczegh, P. Osteoadsorptive bisphosphonate derivatives of fluoroquinolone antibacterials / P. Herczegh, T. B. Buxton, J. C. McPherson III, A. Kovacs-Kulyassa, Ph. D. Brewer, F. Sztaricskai, G. G. Stroebel, K. M. Plowman, D. Farcasiu, J. F. Hartmann // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P.2338-2341.

174. Pachamuthu, K. Straightforward synthesis of gem-phosphonate containing compounds via one-pot reaction of thioesters with diethyl phosphite / K. Pachamuthu, R. Schmidt // *Chem. Commun.* – 2004. – P.1078-1079.

175. Masschelein, K. Double Nucleophilic 1,2-Addition of Silylated Dialkyl Phosphites to 4-Phosphono-1-aza-1,3-dienes; Synthesis of γ -Phosphono- α -aminobisphosphonates / K. Masschelein, Ch. Stevens // *J.Org. Chem.* – 2007. – Vol.72. – P.9248-9252.

176. Dabrowska, E. Insight into the mechanism of three component condensation leading to aminomethylenebisphosphonates / E. Dabrowska, A. Burzynska, A. Mucha, E. Matczak-Jon, W. Sawka-Dobrowolska, L. Berlicki, P. Kafarski // *J. Organometallic Chemistry.* – 2009. – Vol. 694. – P.3806-3813.

177. Vachal, P. Synthesis and Study of Alendronate Derivatives as Potential Prodrugs of Aledronate Sodium for the

Treatment of Low Bone Density and Osteoporosis / P. Vachal, J.J. Hale, Z. Lu // J. Med. Chem. – 2006. – Vol.49. – P.3060-3063.

178. Онысько П.П. Синтез α -ациламинополигалогенфосфорильных соединений взаимодействием хлоридов трехвалентного фосфора с N-(α -гидроксиполигалогеналкил)-амидами. / П.П. Онысько // Изв. АН, СХ. – 1998. № 9. – С. 1811-1814.

179. Онысько, П.П.. Реакции 1,2,2,2-тетрахлорэтил-изоцианата с триалкил- и триметилалкилфосфитами / Онысько П.П., Майданович Н.К., Сеница А.Д. // Журнал общей химии. – 2004. Т.74, № 9. – С. 1456-1459.

180. Кухарь В.П. Фосфорные аналоги аминокарбоновых кислот/ В.П. Кухарь, В.А. Солоденко // Успехи химии. – 1987. – Т.56, вып.9. – С.1504-1519

181. Schollkopf, U. Asymmetric Synthesis of Various Non-Proteinogenic Amino Acid Methyl Esters (Functionalized in the Carbon Chain) and Amino Acids by the Bislactim Ether Method / U.Schollkopf, U. Busse // J. Liebigs Ann. Chem. – 1986. – S.2150-2163.

182. Zeiss, H.F. An Efficient Asymmetric Synthesis of both Enantiomers of Phosphinothricin / H.F. Zeiss // Tetrahedron Lett. – 1987. – Vol.28. – P.1255-1258.

183. Marsreigne, L. Synthesis of New Amino Acids Mimicking Sulfated and Phosphorylated Tyrosine Residues / L. Marsreigne, B.P. Roques // J. Org. Chem. – 1988. – Vol.53. – P.3621-3624.

184. Yang, H. (R)-4-Oxo-5-phosphononorvaline: A New Competitive Glutamate Antagonist at the NMDA Receptor Complex / H. Yang, J. Henkin, Ki H. Kim, J. Greer // J. Med. Chem. – 1990. – Vol.33. – P.2961-2963.

185. Terrence, R. Preparation of 4-[Bis(tert-butoxy)-phosphorylmethyl]-N-(fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-DL-phenylalanine. A Hydrolytically Stable Analogue of O-Phosphotyrosine Potentially Suitable for Peptide Synthesis / R. Terrence, Jr. Burke, P. Russ, B. Lim // Synthesis. – 1991. – Vol.4. – P.1019-1020.

186. Fiao, X.Y. A Novel Asymmetric Synthesis of S-()-2-Amino-4-Phosphonobutanoic Acid / Fiao X.Y., Chen W.X., Hu B.F. // *Synthetic Commune*. – 1992. – Vol.22. – P.1179-1186.

187. Zeiss, H.J. Enantioselective synthesis of both enantiomers of phosphinothricin via asymmetric hydrogenation of α -acylamido acrylates / H.J. Zeiss // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol.56. – P.1783-1788.

188. Солошонок, В.А. Асимметрический синтез элементо-органических аналогов природных соединений. Сообщение 6. (S)- α -амино-фосфонокарбоновые кислоты / В.А.Солошонок, Н.Ю. Свистунова, В.П. Кухарь, В.А. Солоденко, Н.А. Кузьмина, А.Б. Роженок, С.В. Галушко, И.П. Шишкина, А.О. Гудима, Ю.Н. Белоконь // *Изв. АН СССР, CX*. – 1992. – С.397-401.

189. Soloshonok, V.A. Asymmetric Synthesis of Phosphorus Analogues of Dicarboxylic α -Amino Acids / V.A. Soloshonok, Yu.N. Belokon, N.A.Kuzmina, V.I.Malleev, N.Yu.Svistunova, V.A. Solodenko, V.P. Kukhar // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1992. – P.1525-1529.

190. Cushman, M. Preparation of an angiotensin i analog containing a p-phosphonomethyl-l-phenylalanine residue via asymmetric synthesis of t-Boc-p- dimethylphosphonomethyl-l-phenylalanine / M.Cushman, E.S. Lee // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol.33. – P.1193-1196.

191. Солошонок, В.А. Асимметрический синтез элементо-органических аналогов природных соединений. XVI. Асимметрический синтез и изучение специфической биоактивности [2R, 2S]- и [2R, 3S]-2-амино-3-гидрокси-4-фосфономасляных кислот / В.А.Солошонок, Н.Ю.Свистунова, Р.Н.Скрыма, В.В. Рыбальченко, В.П.Кухарь, А.И.Луйк, Н.А. Кузьмина // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1993. – Т.27. – Вып.9. – С.35-37.

192. Rudisill, D.R. Synthesis of (R)-4-Oxo-5-phosphonorvaline, an N-Methyl-D-aspartic Acid Receptor Selective β -Keto Phosphonate / D.R.Rudisill, J.P. Whitssiten // *Synthesis*. – 1994. – P.851-854.

193. Ruiz, M. Asymmetric Synthesis of a Protected Phosphonate Isostere of Phosphothreonine for Solid-Phase Peptide Synthesis / M. Ruiz, V. Ojea, G. Shapiro, H.-P. Weber, P.-V. Esteban // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – Vol.35. – No.26. – P.4551-4554.

194. Yager, K.M. Asymmetric of α -Aminophosphosphonates via Diastereoselective Addition of Lithium Diethyl Phosphite to Chelating Imines / K.M. Yager, C.M.Taylor, A.B. Smith // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol.116. – P.9377-9378.

195. Krawcyk H. The Mannich Reaction of Diethylphosphonoacetic Acid. A new Route to 1-(N-alkylamino)methylvinylphosphonates // *Synth. Commun.* – 1994. – Vol.24. – P.2263-2271.

196. Krawcyk H. The Mannich Reaction of Diethylphosphonoacetic Acid. Part II. A new Route to 1-(N-alkylamino)-methylvinylphosphonates // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. – 1995. – Vol.101. – P.221-224.

197. Carcia-Barradas, O. Highly Enantioselective Synthesis of (R)- and (S)-2-Amino-5-phosphonopentanoic Acids[(R)- and (S)-AP5] via Modified Seebach Imidazolidinones / O.Carcia-Barradas, E. Juaristi // *Tetrahedron*. – 1995. – Vol.12. – № 12. – P.3423-3434.

198. Carcia-Barradas, O. Enantioselective synthesis of both enantiomers of 2-amino-6-phosphonohexanoic acid [(R)- and (S)-AP6], a potent and specific agonist of AMPA receptor subtype / O. Carcia-Barradas, E. Juaristi // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1997. – Vol.8. – № 9. – P.1511-1514.

199. Otaka, A. Synthesis and Application of N-Boc-L-2-amino-4-(diethylphosphono)-4,4-difluorobutanoic acid for Solid-Phase Synthesis of Nonhydrolyzable Phosphoserine Peptide Analogues / A.Otaka, K.Miyoshi, T.R.Burke, P.P.Roller, H.Kubota, H.Tamamura, N. Fujii // *Tetrahedron Letters*. – 1995. – Vol.36. – № 6. – P.927-930.

200. Mawer, J.M. Tetrameric Acids as Novel Glycine site Antagonists / J.M.Mawer, J.J. Kulagowsei, L. P. Desson, S. Grimword, G.R. Marshall // *Biorg. Med. Chem. Lett.* – 1995. – Vol.5. – P.2643-2648.

201. Smith, A.B. Enantioselective Synthesis of Diverse α -Amino Phosphonate Diesters / A.B.Smith, K.M.Yager, C.M. Taylor // J.Am. Chem.Soc. – 1995. – Vol.117. – 10879-10888.

202. Maury, C. Asymmetric Synthesis of α -Amino Phosphonic Acids by Diastereoselective Addition of Trimethyl Phosphite onto Chiral Oxazolidines / Maury C., Charbaoui T., Royer J., Husson H.P. // J. Org. Chem. – 1996. – Vol.61. – P. 3687-3693.

203. Ojea, V. Conjugate Additions of E-alkenylphosphonates to Lithiated Scollkopf's bislactim ether: Stereocontrolled Access to anti 2-Amino-3-substituted-4-phosphonobutanoic Acids / V.Ojea, M.C. Fernandez, J.M. Quintela // Tetrahedron Letters. – 1996. – Vol.37. – № 32. – P.5801-5804.

204. Адронова, И.Г. Фосфоросодержащие аминокислоты. Асимметрический синтез фосфоновых аминокислот / И.Г.Адронова, В.И.Малеев, В.В.Рагулин, М.М.Ильин, Е.Н.Цветков, Ю.Н. Белоконь // Журнал общей химии. – 1996. – Т.66. – Вып. 7. – С.1096-1099.

205. Kurdyumova, N.R. Synthesis of phosphinothricine and other phosphorylic analogues of glutamic acid / Kurdyumova N.R., Ragulin V.V., Tsvetkov E.N. // Medeleev Commun. – 1997. – Vol.2. – P.69.

206. Hadrahan, J.R. The synthesis of 3-phosphonocyclobutyl amino acid analogues of glutamic acid via diethyl 3-oxycyclobutylphosphonate, a versatile synthetic intermediate / J.R.Hadrahan, P.C.Taylor, W.Errington // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 1997. – Vol.1. – P.493-502.

207. Liu, W.-Q. Synthesis of L-2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(Phosphonomethyl) Phenylalanine, a Novel Non-Hydrolyzable Phosphotyrosine Mimetic and L-4-(Phosphonodifluoromethyl)-Phenylalanine / W.-Q.Liu, B.P.Roques, C.Garbay // Tetrahedron Letters. – 1997. – Vol. 38. – № 8. – P.1389-1392.

208. Ma, D. Synthesis of (2S, 1'S, 2'S)-2-methyl-2-(carboxycyclopropyl)glycine and (S)-2-amino-2-methyl-4-phosphonobutyric acid from L-alanine / D. Ma, Z.Ma, J.Jiang, Z.Yang,

Ch.Zheng // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1997. – Vol.8. – No.6. – P.889-893.

209. Defacqz, N. Diels-Alder reactivity of trialkyl 2-phosphonoacrylates with N-but-1,3-dienylsuccinimide / N.Defacqz, R.Touillaux, B.Tirarynaent, J.-P. Declercq, D. Petters, J. Marchand-Brynaert // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1997. – Vol.2. – P.1965-1968.

210. Cox, R.J. Aspartyl Phosphonates and Phosphoramidates: The First Synthesis Inhibitors of Bacterial Aspartate-Semialdehyde Dehydrogenase / R.J.Cox, J.S.Gibson, M.B. Mayo Martin // *ChemBioChem*. – 2002. – Vol.3. – P. 874-886.

211. Hamilton, R. Synthesis and proteinase inhibitory properties of diphenyl phosphonate analogues of aspartic and glutamic acids / R. Hamilton, B. Walker, P. J. Walker // *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*. – 1998. – Vol. 8. – P.1655-1660.

212. Baudy, R. B. Design, synthesis, SAR, and biological evaluation of highly potent benzimidazole-spaced phosphono- α -amino acid competitive NMDA antagonists of the AP-6 type / R. B. Baudy, H. Fletcher III, J. P. Yardley, M. M. Zaleska, D. R. Bramlett, R. P. Tasse, D. M. Kowal, A. H. Katz, J. A. Moyer, M. Abou-Charbia // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P.1510-1529.

213. Cristau, H.-J. A convenient one-pot synthesis of phosphino-dipeptide analogs / H.-J. Cristau, A. Coulombeau, A. Genevoise-Borella, J.-L. Pirat // *Tetrahedron Letters* – 2001. – Vol. 42. – P. 4491-4494.

214. Рагулин, В. В. Синтез фосфинового аналога глутамилглицина / В. В. Рагулин // *Журнал общей химии* – 2001. – Т.71, Вып. 11. – С. 1928-1929.

215. Fernandez, M. C. Diastereoselective synthesis of 4-substituted 2-amino-4-phosphonobutanoic acids / M. C. Fernandez, J. M. Quintela, M. Ruiz, V. Ojea // *Tetrahedron, Asymmetry*. – 2002. – Vol. 13. – P. 233-237.

216. Рагулин, В. В. Ферментативный синтез энантиомеров 2-метил-2-амино-4-фосфономасляной кислоты / В. В. Рагулин // *Журнал общей химии* – 2004. – Т.74, Вып. 8. – С. 1400-1401.

217. Foss, F. W. Synthesis and biological evaluation of γ -aminophosphonates as potent, subtype-selective sphingosine 1-phosphate receptor agonists and antagonists / F. W. Foss, A. H. Snyder, M. D. Davis, M. Rouse, M. D. Okusa, K. R. Lynch, T. L. Macdonald // *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters*. – 2007. – Vol. 15. – P.663-677.

218. Jaszay, Z. M. Catalytic enantioselective Michael addition in the synthesis of α -aminophosphonates / Z. M. Jaszay, G. Nemeth, T. S. Pham, I. Petnehazy, A. Grun, L. Toke // *Tetrahedron, Asymmetry*. – 2005. – Vol. 16. – P. 3837-3840.

219. Hanessian, S. Design and synthesis of diversely substituted azacyclic inhibitors of endothelin converting enzyme / S. Hanessian, C. Gauchet, G. Charron, J. Marin, Ph. Nakache // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71. – P.2760-2778.

220. Naydenova, E. D. Novel N-(phosphonomethyl)glycine derivatives: design, characterization and biological activity / E. D. Naydenova, P. T. Todorov, M. N. Topashka-Ancheva, G. Ts. Momekov, T. Z. Yordanova, S. M. Konstantinov, K. D. Troev // *Europ. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P. 1199-1205.

221. Sibille, P. Synthesis and biological evaluation of 1-amino-2-phosphonimethylcyclopropanecarboxylic acids, new group III metabotropic glutamate receptor agonists / P. Sibille, S. Lopez, I. Brabet, O. Valenti, N. Oueslati, F. Gaven, C. Goudet, H. Bertrand, J. Neyton, M. J. Marino, M. Amalric, J. Pin, F. C. Acher // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – P. 3585-3595.

222. Cristau, H.-J. Preparation of phosphinodipeptide analogs as building blocks for pseudopeptides synthesis / H.-J. Cristau, A. Coulombeau, A. Genevoise-Borella, F. Sanchez, J.-L. Pirat // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2002. – Vol. 643-644. – P. 381-391.

223. Palacios, F. Aza-Wittig reaction of N-phosphorylalkyl phosphazenes with carbonyl compounds and phenylisocyanate. Synthesis of 4-amino-3-phosphoryl-2-azadienes and pyrazinephosphonates / F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, E. Martinez de Marigorta, M. Rodriguez, J. Pagalday // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol.59. – P. 2617 – 2623.

224. Dondas, H.A. X=Y=ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 62: 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of metallo-azomethine ylides derived from α -iminophosphonates / H.A. Dondas, Y. Durust, R. Grigg, M.J. Slater, M. A. Basher Sarker// *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61. – P. 10667-10682.

225. Kabachnic, M.M. First synthesis of α -aminophosphonates from natural porphyrin derivatives by the Kabachnik – Fields reaction / M.M. Kabachnic, E.V. Zobnina, V. Yu. Pavlov, I.O. Konstantinov, G.V. Ponomarev, I.P. Beletskaya// *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – 2005. – Vol. 54, № 1. – P. 262-265.

226. Matveeva, E.D. Amino Acids in Catalytic Synthesis of α -Amino-phosphonates / E.D. Matveeva, T.A. Podrugina, M.V. Prisyazhnoi, N.S. Zefirov// *Moscow University Chemistry Bulletin*. – 2007. – Vol. 62, № 5. – P. 273-275.

227. Matveeva, E.D. Three-component catalytic method for synthesis of α -amino phosphonates with the use of α -amino acids as amine component / E.D. Matveeva, T.A. Podrugina, M.V. Prisyazhnoi, I.N. Rusetskaya, N.S. Zefirov// *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 798-805.

228. Ambica, S. One-pot synthesis of α -aminophosphonates catalyzed by antimony trichloride adsorbed on alumina / Ambica, S. Kumar, S. C. Taneja, M. S. Hundal, K. K. Kapoor// *Tetrahedron Letters*. – 2008. – Vol. 49. – P. 2208-2212.

229. Shakibaei, G. Simple and catalyst-free synthesis of oxoindolin-3-ylphosphonates / G. Shakibaei // *J. Comb.Chem.* – 2010. – Vol.12. – P.295-297.

230. Berkowitz, D.B. Ready Access to Fluorinated Phosphonate Mimics of Secondary Phosphates. Synthesis of the (α,α -Difluoroalkyl Phosphonate Analogues of L-Phosphoserine, L-Phosphoallothreonine, and L-Phosphothreonine / D.B.Berkowitz, M.Eggins, Q.Shen, R.K. Shoemaker // *J. Org.Chem.* – 1996. – Vol.61. – P.4666-4675.

231. Cox, R.J. Difluoromethylene analogues of aspartyl phosphate: the first synthetic inhibitors of aspartate semi-aldehyde

dehydrogenase / R.J. Cox A.T. Hadfield, M.B. Mayo-Martin // Chem Commun. – 2001. – P. 1710-1711.

232. Otaka, A. Stereoselective Synthesis of CF₂-Substituted Phosphothreonine Mimetics and Their Incorporation into Peptides Using Newly Developed Deprotection Procedures. / Akira Otaka, Etsuko Mitsuyama, Takayoshi Kinoshita, Hirokazu Tamamura, Nobutaka Fujii // J. Org. Chem. – 2000. - Vol. 65. – P. 4888-4899.

233. Otaka, A. Development of new methodology for the synthesis of functionalized α -fluorophosphonates and its practical application to the preparation of phosphopeptide mimetics / Akira Otaka, Etsuko Mitsuyama, Hideaki Watanabe, Hirokazu Tamamura, Nobutaka Fujii // Chem. Commun. – 2000. – P. 1081-1082.

234. Mortier, J. Synthèse de phosphonates analogues structuraux phosphorés de putrescine et de la spermidine / J. Mortier, A.-D. Fortineau, M. Vaultier // Phosphor, Sulfur and Silicon and Related Elements. – 1999. – Vol. 149. – P. 221-228.

235. De Risi, C. O-Silyl triflate-promoted addition of diethyl phosphite to chiral aldonitrone. A rapid access to complex α -amino phosphonates and their N-hydroxy derivatives / C. De Risi, A. Dondoni, D. Perrone, G. P. Pollini // Tetrahedron Letters. – 2001. – Vol. 42. – P. 3033-3036.

236. De Risi, C. A New and Expedient Diastereoselective Synthesis of α -(Hydroxyamino)phosphonates and α -Aminophosphonates by Silyl Triflate Promoted Diethyl Phosphite Addition to Chiral N-Benzyl Nitrone / C. De Risi, D. Perrone, A. Dondoni, G. P. Pollini, V. Bertolasi // European Journal of Organic Chemistry. – 2003. – № 10. – P. 1904-1914.

237. Sienczyk, M. A convenient synthesis of new α -aminoalkylphosphonates, aromatic analogues of arginine as inhibitors of trypsin-like enzymes / M. Sienczyk, J. Oleksyszyn // Tetrahedron Letters. – 2004. – Vol. 45, № 39. – P. 7251-7254.

238. Boduszek, B. The acidic cleavage of pyridylmethyl-(amino)phosphonates. Formation of the corresponding amines / B. Boduszek // Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52. – P. 12483-12494.

239. Goldman, W. Aminophosphine oxides in a pyridine series. Studies on the cleavage of pyridine-2- and pyridine-4-yl-(N-benzylamino)methyldiphenylphosphine oxides in acidic solutions / W. Goldman, T. K. Olszewski, B. Boduszek, W. Sawka-Dobrowolska // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, Issue 18. – P. 4506-4518.

240. Kaboudin, B. Diastereoselective addition of α -substituted α -amino-H-phosphinates to imines using $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ as an efficient Lewis acid catalyst / B. Kaboudin // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 8199-8205.

241. Митрасов, Ю.Н. Биологическая активность иминов и аминоксфонатов, синтезированных на основе алифатических и ароматических диаминов / Ю.Н. Митрасов, М.А. Фролова. – Чебоксары, 2009. – 17 с. – Деп. в ВИНТИ 27.02.2009, №199–В2009.

242. Pirat, J.-L. Diastereoselective addition of 2H-2-Oxo-1,4,2-oxazaphosphinanes to aldehydes and imines / J.-L. Pirat, J. Monbrut, D. Virieux, J.N. Volle, M. Tillard, H.-J. Cristau // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 18. – P. 7035-7041.

243. Yavari, I. Solvent-free synthesis of diphenyl [2-(aminocarbonyl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl]phosphonates from isoquinolin, isocyanates, and diphenyl phosphonate / I. Yavari, A. Mirzaei, G. Khalili // *Helvetica Chimica Acta*. – 2010. – Vol. 93, № 4. – P. 654-658.

244. Rabasso, N. Synthesis of α -amino tetrahydropyran-yl-, tetrahydrothiopyran-yl-, 4- and 3-piperidinylphosphonic acids via phosphite addition to iminium ions / Nicolas Rabasso, Nicolas Louaisil, Antoine Fadel // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, Issue 31. – P. 7445-7454.

245. Kaïm, El. Solvent free preparation of amidophosphonates from isocyanides / El. Kaïm, L. Grimaud, S. Hadrot // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – Vol. 47, № 23. – P. 3945-3947.

246. Błaszczuk, R. Direct synthesis of protected diethyl 1,2-diaminoalkylphosphonates / R. Błaszczuk, T. Gajda // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48, № 33. – P. 5859-5863.

247. Kraicheva, I. Synthesis, NMR characterization and in vitro antitumor evaluation of new aminophosphonic acid diesters / I. Kraicheva, A. Bogomilova, I. Tsacheva, G. Momekov, K. Troev // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 44, № 8. – P. 3363-3367.

248. Vanderhoydonck, B. Ring transformations of aziridinyl 2-phosphonates: synthesis of 5-phosphono-2-oxazolidinones and 5-phosphono-2-imidazolidinones / B. Vanderhoydonck, Ch. V. Stevens // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 32. – P. 7679-7689.

249. Dolence, E. Kurt. Use of optically active cyclic diethyl sulfamidate 2-phosphonates as chiral synthons for the synthesis of β -substituted α -amino phosphonates / E. Kurt Dolence, Gabriele Mayer and Brenda D.Kelly // *Tetrahedron; Asymmetry*. - 2005. – Vol.16. – P.1583-1594.

250. Kinney, W. A. Design and Synthesis of [2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)-ethyl]phosphonic Acid (EAA-090), a Potent N-Methyl-d-aspartate Antagonist, via the Use of 3-Cyclobutene-1,2-dione as an Achiral α -Amino Acid Bioisostere / W. A. Kinney, M. Abou-Gharbia, D. T. Garrison, J. Schmid, D. M. Kowal, D. R. Bramlett, T. L. Miller, R. P. Tasse, M. M. Zaleska, J.A. Moyer // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, № 2. – P. 236-246.

251. Palacios, F. Synthesis of optically active oxazoles from phosphorylated 2H-azirines and N-protected amino acids or peptides / F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. I. Gil, J. M. Alonso // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – Vol.13, № 23. – P. 2541-2552.

252. Risch, N. An Efficient Synthesis of Novel α -Aminophosphonates Based on a Mannich-Type Reaction / N. Risch, S. Piper, A. Winter, A. Lefarth-Risse / *European Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – Vol. 2. – P. 387-394.

253. Kobayashi, Shū. Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Amino Phosphonates Using Enantioselective Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions / Shū Kobayashi, H. Kiyohara, Yo. Nakamura, R. Matsubara // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, № 21. – P. 6558-6559.

254. Kiyohara, H. High Turnover Frequency Observed in Catalytic Enantioselective Additions of Enecarbamates and Enamides to Iminophosphonates / H. Kiyohara, R. Matsubara, Shū Kobayashi // *Org. Lett.* – 2006. Vol. 8, № 23. – P. 5333-5335.

255. Bernard, L. An Easy Approach to Optically Active α -Amino Phosphonic Acid Derivatives by Chiral Zn(II)-Catalyzed Enantioselective Amination of Phosphonates / L. Bernard. W. Zhuang, K. Anker Jorgensen // *J.Amer.Chem.Soc.* – 2005. – Vol.127. - P. 5772-5773.

256. Solas, D. An Efficient Synthesis of N- α -Fmoc-4-(Phosphonodifluoromethyl)-L-phenylalanine / D.Solas, R.L.Hale, D.V. Patel // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol.61. – P.1537-1539.

257. Romanenko. V.D. Fluorinated phosphonates: synthesis and biomedical application / V.D. Romanenko, V.P. Kukhar // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol.106, № 9, – P. 3868-3935.

258. Коренченко, О.В. Диалкоксифосфорилимины гексафторацетона / О.В. Коренченко, А.Ю. Аксиненко, В.Б.Соколов, А.Н. Пушин // *Изв. АН СХ.* – 1998. – № 7. - С.1408-1412.

259. Sokolov V.B. Reactions of methyl 3,3,3-trifluoro-2-(pyridine-2-ylimino)propanoates with mono- and difunctional nucleophiles / V.B. Sokolov, A.Yu. Kusinenko // *Zhuznal Obshei Khimii.* – 2010. – Vol.80, № 1. – P. 112-117.

260. Zhu, S. Z. Synthesis of novel α -(N-pentafluorophenylamino)benzylphosphonates and phosphonic acids) S. Z. Zhu, B. Xu, J. Chang, Ch. Qui // *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Related Elements.* – 1996. – Vol.112. – P. 219-224.

261. Ki Hyung Syh. Addition of Allylindium Reagents to α -Iminotrifluoroethylphosphonates: Synthesis of CF₃-Containing α -Aminoalkylphosphonates / Ki Hyung Syh, Dae Young Kim // *Synthetic Communications.* – 2009. – Vol.39. – P. 792-798.

262. Сувалова, Е.А. α -Фосфорилированные полифторалкенамиды / Е.А. Сувалова, Т.И. Чудакова, П.П. Оныско, А.Д. Синицина. // *Журнал общей химии.* – 1999. – Т.89, № 8. – С. 1299-1302.

263. Xiao, J. A Facile Asymmetric Synthesis of 1-Amino-2,2,2-Trifluoroethanephosphonic Acid / J. Xiao, X. Zhang, Ch. Yuan // *Heteroatom Chemistry*. – 2000. – Vol.11, № 7. – P.536-540.

264. Osipov, S.N. Ring-Closing Metathesis in the Synthesis of Cyclic α -Amino Acids / S.N. Osipov, P. Dixneuf // *Zhurnal Organicheskoi Khimii*. – 2003. – Vol.39, № 9. – P.1287-1297.

265. Osipov, S. N. Synthesis of Fluorine-Containing Cyclic α -Amino Acid and α -Amino Phosphonate Derivatives by Alkene Metathesis / S. N. Osipov, O. I. Artyushin, A. F. Kolomiets, Ch. Bruneau, M. Picquet, P. H. Dixneuf // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – Vol. 2001, № 20. – P.3891-3897.

266. Osipov, S.N. New α -trifluoromethyl-substituted α -amino phosphonates / Osipov S.N., Artyushin O.I., Kolomiets A.E // *Mend. Commun.* – 2000. – Vol.10. – P. 192.

267. Osipov, S.N. α -CF₃-Substituted Phosphorus Containing Analogs of α -Amino Acids. Novel Six- and Seven-Membered α -Amino Phosphonates via Ring Closing Metathesis with LnRu=C=C=CR₂ Precatalyst / Artunshin O.J., Kolomiets A.F., Bruneau C., Dixneuf P.H. // *Synlett*. – 2000. – Vol. 7. – P. 1031-1033.

268. Онысько, П.П.. Сигматропные изомеризации в азааллильных системах. XX. N-алкилбензимидаилфосфонаты / Онысько П.П., Ким Т.В., Рассуканая Ю.В., Киселева Е.И., Сеница А.Д. // *Журнал общей химии*. – 2004. – Т.74, № 9. – С.1447-1455.

269. Онысько, П.П. Сигматропные изомеризации в азааллильных системах. XXI. Алканимидаилфосфонаты и их прототропные и фосфотропные изомеры / Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Сеница А.Д. // *Журнал общей химии*. – 2004. – Т. 74, № 12. – С.1981-1991.

270. Онысько П.П. Сигматропные изомеризации в азааллильных системах. XXI. 1,3-перенос протона в N-алкил-трифторацетимидаилфосфонатах / Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Пустовит Ю.М., Сеница А.Д. // *Журнал общей химии*. – 2005. – Т. 75, № 8. – С. 1263-1268.

271. Rassukana Yu. V. A new strategy for asymmetric synthesis of aminophosphonic acid derivatives: the first enantioselective catalytic reduction of C-phosphorylated imines / Yu. V. Rassukana, P. P. Onys'ko, M.V. Kolotylo, A. D. Sinitsa, P. Łyżwa, M. Mikołajczyk // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – Vol. 50, № 3. – P. 288-290.

272. Rassukana, Yu. V. α -Iminotrifluoroethylphosphonates: The First Representatives of N-H Imidoyl Phosphonates / Yu.V. Rassukana, M.V. Kolotylo, O.A. Sinitsa, V. V. Pirozhenko, P. P. Onys'ko // *Synthesis*. – 2007. – Vol. 2007, № 17. – P. 2627-2630.

273. Palacios, F. Regioselective Synthesis of Fluoroalkylated β -Aminophosphorus Derivatives and Aziridines from Phosphorylated Oximes and Nucleophilic Reagents / F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. M. Alonso // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, № 16. – P. 6141-6148.

274. Xiao, J. A practical and effective asymmetric synthesis of 2-amino-3,3,3-trifluoropropanephosphonic acid / J. Xiao, Ch. Yuan // *Heteroatom Chemistry*. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 541-545.

275. Davis, F. A. 2H-Azirine 3-Phosphonates: A New Class of Chiral Iminodienophiles. Asymmetric Synthesis of Quaternary Piperidine Phosphonates / F. A. Davis, Yo. Wu, H. Yan, K. R. Prasad, W. McCoull // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4, № 4. – P. 655-658.

276. Davis, F. A. Improved Asymmetric Synthesis of Aziridine 2-Phosphonates Using (S)-(+)-2,4,6-Trimethylphenyl-sulfinamide / F. A. Davis, T. Ramachandar, Yo. Wu // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 18. – P. 6894-6898.

277. Röschenhaler, G.-V. Diastereoselective addition of diethyl difluoromethylphosphonate to enantiopure sulfinimines: synthesis of α , α -difluoro- β -aminophosphonates, phosphonic acids, and phosphonamidic acids / G.-V. Röschenhaler, V. P. Kukhar, M. Yu. Belik, K. I. Mazurenko, A. E. Sorochinsky // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62, № 42. – P. 9902-9910.

278. Gautier-Lefebvre, I. Synthesis of new (difluoromethylphosphono)azadisaccharides designed as bisubstrate analogue inhibitors for GlcNAc: β -1,4 glycosyltransferases / I.

Gautier-Lefebvre, J.-B. Behr, G. Guillermin, N. S. Ryder // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2000. – Vol. 10, № 13. – P. 1483-1486.

279. Stevens, Ch. A Convenient Synthesis of Dialkyl [[2-(Bromomethyl)aziridin-1-yl]methyl]phosphonates, New Heterocyclic β -Azaphosphonates / Ch. Stevens, A. Verbeke, N. De Kimpe // *Synlett*. – 1998. – Vol. 1998, № 2. – P. 180-182.

280. Bayandina, E. V. Reaction of γ -benzylideneaminopropanol with dialkyl phosphorochloridites / E. V. Bayandina, E. Yu. Davydova, M. N. Dimukhametov, A. B. Dobrynin, I. A. Litvinov, R. Z. Musin and V. A. Al'fonsov // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 1496-1499.

281. Maier, L. Synthesis and Properties of 2-Amino-2-Arylethylphosphonic Acids and Derivatives / L. Maier, P. J. Diel // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1996. – Vol. 109, №№ 1-4. – P. 341-344.

282. Azizi, N. Synthesis of tertiary α -amino phosphonate by one-pot three-component coupling mediated by LPDE / N. Azizi, M. R. Saidi // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 59, № 28. – P. 5329-5332.

283. Vahdat, S. M. Organocatalytic synthesis of α -hydroxy and α -aminophosphonates / S. M. Vahdat, R. Baharfar, M. Tajbakhsh, A. Heydari, S. M. Baghbanian, S. Khaksar // *Tetrahedron Letters*. – Vol. 49, № 46. – P. 6501-6504.

284. Zhang, Song B. Synthesis and biological activities of novel dialkyl(4-trifluoromethylphenylamino)-(4-trifluoromethyl or 3-fluorophenyl)methylphosphonates / Zhang, Song B Xue W, Jin L, Hu D., Wan Q., Li P., Wang H., Yang S., Li Q., Liu G., J. Fluorine Chem. – 2006. – Vol. 127. – P. 48-53.

285. Palacios, F. Fluoroalkyl α,β -Unsaturated Imines. Valuable Synthesis Intermediates from Primary Fluorinated Enamine Phosphonates / F. Palacios., S. Pascual, Ju. Oyarzable, A. M. Ochoa de Retana // *Org. Letters*. – 2002. – Vol. 4, № 5. – P. 789-772.

286. Palacios, F. A simple route to novel 2,5-dihydro-1,5,2-diazaphosphinines from primary enamine phosphonates. // *Francisco*

Palacios., Ana M. Ochoa de Retana., Sergio Pascual., Rafael Lopez de Munain // *Tetrahedron Letters*. – 2002. Vol. 43. – P. 5917-5919.

287. Medina, P. Synthesis of the First Stable Phosphonamide Transition State Analogue / P. de Medina., Ingrassia L.S., Mulliez M.E. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 8424-8430.

288. Lien, Chia-Ling. Lewis acid-mediated nucleophilic addition of dialkylphosphite to C=N double bond of hydrazones / Chia-Ling Lien, Shu-Hua Yeh, Chi-Tung Hsu // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2008. – Vol. 184. – P. 543-549.

289. Nakamura, Sh. Organocatalytic enantioselective hydrophosphonylation of sulfonylimines having a heteroarenesulfonyl group as a novel stereocontroller / Sh. Nakamura, H. Nakashima, A. Yamamura, N. Shibata, T. Toru // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – Vol. 350. – P. 1209-1212.

290. Nakamura, Sh. Catalytic enantioselective hydrophosphonylation of ketimines using cinchona alkaloids / Sh. Nakamura, M. Hayashi, Y. Hiramatsu, N. Shibata, Y. Funahashi, T. Toru // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – P. 18240-18241.

291. Joly, Guy D. Thiourea-catalyzed enantioselective hydrophosphonylation of imines: practical access to enantiomerically enriched α -amino phosphonic acids / Guy D. Joly, Eric N. Jacobsen // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126. – P. 4102-4103.

292. Fu, X. Chiral guanidinium salt catalyzed enantioselective phospho-Mannich reactions / X. Fu, W.-T. Loh, Y. Zhang, T. Chen, T. Ma, H. Liu, J. Wang, Ch.-H. Tan // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – Vol. 48. – P. 7387-7390.

293. Bhagat, S. An Extremely Efficient Three-Component Reaction of Aldehydes/Ketones, Amines, and Phosphites (Kabachnik–Fields Reaction) for the Synthesis of α -Aminophosphonates Catalyzed by Magnesium Perchlorate / S. Bhagat, A. K. Chakraborti // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 1263-1270.

294. Mannich C. Über eine synthese von N-substituiren β -aminoaldehyden / C.Mannich, B. Lesser, F. Silte // Berichte. – 1993. – Vol.81. – P17.

295. Препаративная органическая химия, под ред. Н.С. Вульфсона. – Москва: Изд. ХИМИЯ, 1964. – 908 с.

296. Газизов М.Б. Реакции диалкиламиноальдегидов с производными кислот Р(III) и Р (IV) / М.Б. Газизов, Р.Ф. Каримова, Р.А. Хайруллин, Л.Г. Гайсин, Л.Р. Багаува, О.Г. Сияшин, В.И. Коваленко, М.А. Петрова // Тезисы докладов 13 международной конференции по химии соединений фосфора. IV международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений.- С.Петербург.-2002 .- с.28

297. Газизов М.Б. Синтез 1-гидрокси-3-(аминоалкил)фосфонатов и их N- и HO-модификация. / М.Б. Газизов, Р.Ф. Каримова, Р.А. Хайруллин, Л.Р. Багаува, О.Г. Сияшин // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Казань. - 2003, С. 210.

298. Газизов М.Б. Синтез и свойства О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов / М.Б. Газизов, Л.Р. Багаува, Р.Ф. Каримова, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, О.Г. Сияшин // Тезисы докладов международной конференции по органической химии «Современные тенденции органической химии».- С.Петербург.- 2004 .- С.26-27.

299. Газизов М.Б. Синтез и свойства α -гидрокси- β (или γ)-(диалкиламино)алкилфосфонатов. / М.Б. Газизов, Р.Ф. Каримова, Р.А. Хайруллин, Л.Р. Багаува, А.И. Алехина, В.В. Зверев, Р.Р. Шагидуллин // Тезисы докладов международной конференции «Научный потенциал мира-2004». - Белгород.- 2004.-С. 33.

300. Gazizov M.B. Aminohydroxyalkylphosphonates. Synthesis. N- and HO-modification and the structures of the products. / M.B.Gazizov, R.A. Khairullin, R.R.Shagidullin, V.V. Zverev, L.R. Bagauva, A.I. Alechina, I.A. Litvinov, O.G. Sinyashin

//Abstracts XIV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds Abstr. - Kazan.- 27 June - 1 July. - 2005.- P.27.

301. Gazizov M.B. Interaction of the Dialkylaminoketones with Dialkylphosphites. / M.B.Gazizov, R.A. Khairullin, R.R.Shagidullin, V.V. Zverev, L.R. Bagauva, A.I. Alechina, G.D. Galieva, O.G. Sinyashin // Abstracts XIV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds Abstr. - Kazan.- 27 June - 1 July.-2005.- P. 72.

302. Газизов М.Б. Взаимодействие диалкилфосфористых кислот с диалкиламино- и алкиламинокарбонильными соединениями / М.Б. Газизов, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, Р.А. Хайруллин, А.Р. Файзуллина, Л.Р. Мустафина, Синяшин О.Г. // Тезисы докладов VII молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань.- 22-26 июня.-2005.-С.97.

303. Газизов М.Б. Фосфорилированные 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропанами. / М.Б. Газизов, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, Р.А. Хайруллин // Proceedings of international conference “Chemistry, Chemical, Engineering and Biochemistry”, Vol.1.- Russia, Tomsk.-11-16 September.- 2006.-P.188.

304. Газизов М.Б. Синтез и некоторые свойства О, О-диалкил[1-гидрокси-3-(алкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов. / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, О.Г. Синяшин //Хурнал общей химии. – 2006, Т. 76, Вып.8. – С.873-874.

305. Газизов М.Б. Новые органические аминосоединения, содержащие четырехкоординированный атом фосфора / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, Р.Р. Шагидуллин, В.В. Зверев, И.А. Литвинов, Ш.К. Латыпов // Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Москва. – 2007. – С.492.

306. Газизов М.Б. О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонаты. Синтез и свойства. / М.Б. Газизов, В.В. Зверев, Р.А. Хайруллин, Р.Р. Шагидуллин, А.И. Алехина, Л.В. Авакумова, В.И. Коваленко, А.А. Башкир-

цев, О.Г. Синяшин // Вестник Казанского технологического университета.- Казань.- 2010.- Т.8.- С.9-23.

307. Газизов, М.Б. Синтез и свойства О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов / М.Б. Газизов, В.В. Зверев, Р.А. Хайруллин, Р.Р. Шагидуллин, А.И. Алехина, Л.В. Аввакумова, В.И. Коваленко, О.Г. Синяшин // Журнал общей химии. – 2011. – Вып. 4. – С.554-564.

308. Пудовик А.Н. Реакции и методы исследования органических соединений / А.Н. Пудовик, И.В. Коновалова. – М.: Химия, 1968. – 848 с.

309. Miller R.C. Disubstituted phosphine oxides. IV. Addition Reactions with Aldehydes and Ketones / R.C. Miller, C.D. Miller, W.Rodgers, L.A. Hamilton // J.Amer.Chem.Soc. – 1957. – Vol.79. – P.424-427.

310. Газизов М.Б. Присоединение диалкилфосфористых кислот к кетоацетальям / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Разумов //Журнал общей химии. – 1981. – Т.51, Вып.10. – С. 2198-2202.

311. Газизов М.Б. Фосфорилированные циклические ортоэфиры / М.Б. Газизов, Н.И. Галиуллин, Е.А. Красильникова, Е.В. Родинцева // Журнал общей химии. – 1982. – Т.52, Вып 6. – С.1431-1432.

312. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. – М.: ИЛ. - 1963. - 890 с.

313. Shagidullin R.R. Atlas of IR spectra of organophosphorus compounds (interpreted spectrograms) // R.R. Shagidullin, A.V. Chernova, V.S. Vinogradova, F.S. Muchametov // Moscow, Dordrecht, Boston, London, Nauka, Publishers Kluwer Academic Publishers. – 1990. – P. 5.

314. Хайруллин Р.А. Синтез новых фосфорорганических аминсоединений на основе аминокарбонильных соединений и их производных. / Р.А.Хайруллин, М.Б. Газизов, А.И. Алехина, Р.Р. Шагидуллин, В.В. Зверев, И.А. Литвинов, Ш.К. Латыпов, О.Г.Синяшин // Тезисы докладов XV Международной конферен-

ции по химии соединений фосфора. – Санкт-Петербург. – 25-30 мая 2008. – С.311.

315. Шагидуллин Р.Р. Водородные связи и строение α -оксифосфорильных соединений / Р.Р. Шагидуллин, Е.П. Трутнева // Изв. АН СССР, Сер. Хим. – 1975, № 8. – С. 1753-1757.

316. Исламов Р.Г. О характере водородных связей в эфирах α -оксиалкилфосфоновых кислот / Р.Г. Исламов, И.С. Поминов, М.Г. Зимин, А.А. Собанов, А.Н. Пудовик // Журнал общей химии. – 1974. – Т. 44, Вып. 3. – С. 507-515.

317. Исламов Р.Г. Водородные связи и строение некоторых фосфорилированных спиртов / Р.Г.Исламов, И.С. Поминов, М.Г. Зимин, А.А. Собанов, А.Н. Пудовик // Журнал общей химии. – 1978. – Т. 48, Вып. 6. – С. 1246-1250.

318. Сагадаев Е.В. Исследование внутри- и межмолекулярных взаимодействий с участием α -фосфорилированных аминов и спиртов в растворителях различной природы / Е.В. Сагадаев, Ю.Г. Сафина, Р.А. Черкасов // Журнал общей химии. – 2004. – Т. 74, Вып. 7. – С. 981-986.

319. Perdew J.P. Generalized gradient approximation made simple // J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // Phys. Rev. Lett. – 1996. – Vol.77, Issue 18. – P. 3865-3868.

320. Laikov D.N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // Chem. Phys.Lett. – 1997. – Vol.281, Issues 1-3. – P. 151-156.

321. Kochhar, K. S. Protecting groups in organic synthesis. Part 8. Conversion of aldehydes into geminal diacetates // K. S. Kochhar, B. S. Bal, R.P. Deshpande, S.N. Rajadhyaksha, H. W.Pinnick // J.Org.Chem. - 1983. - Vol.48. - P.1765-1767.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	7
1 Синтез АФС, содержащих гидроксил в качестве дополнительной характеристической группы.....	9
1.1 Синтез соединений, в которых амино- и гидроксильная группы непосредственно связаны с родоначальной структурой (R) (I тип).....	9
1.2 Синтез соединений, в которых N(III) связан с родоначальной структурой, а гидроксил находится в боковой цепи R^1 у атома азота (II тип).....	46
1.3 Синтез соединений, в которых гидроксил находится в боковой цепи R^2 у атома P(IV) (III тип).....	54
1.4 Синтез соединений, в которых гидроксил и аминная группа находятся в боковой цепи R^3 (IV тип).....	56
1.5 Синтез соединений, в которых гидроксил связан с родоначальной структурой, а аминогруппа находится в боковой цепи R^2 (V тип).....	65
1.6 Синтез соединений, в которых аминогруппа связана с родоначальной структурой, а гидроксил находится в боковой цепи R^3 (VI тип).....	67
2 Методы синтеза аминоксифосфорильных соединений с другими дополнительными характеристическими группами....	72
2.1 Аминоксифосфорильные соединения со второй фосфорильной группой.....	72
2.2 Аминоксифосфорильные соединения с карбоксильной, сложноэфирной, амидной группами.....	84
2.3 Аминоксифосфорильные соединения с дополнительной аминной группой.....	118
2.4 Аминоксифосфорильные соединения с дополнительной карбонильной группой.....	127
2.5 Аминоксифосфорильные соединения с атомами галогена.....	133
2.6 Биологическая активность аминоксифосфорильных соединений с дополнительной характеристической группой.....	153

3 Некоторые результаты по синтезу и изучению строения функционализированных АФС.....	154
3.1 Обсуждение результатов.....	154
3.2 Описание типовых экспериментов.....	176
3.2.1 Взаимодействие 3-аминозамещенных альдегидов с ДАФК.....	176
3.2.2 Взаимодействие α - и β -аминокетонов с ДАФК.....	178
3.2.3 N-модификация аминогидроксиалкилфосфонатов.....	180
3.2.4 O-модификация аминогидроксиалкилфосфонатов.....	182
3.2.5 Взаимодействие 3-(диалкиламино)замещенного альдегида с триалкилфосфитами в присутствии уксусного ангидрида.....	184
3.2.6 Взаимодействие O,O-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов с хлоридами P(III), P(IV).....	185
3.2.7 Взаимодействие аминогидроксиалкилфосфонатов с хлористым тионилем.....	186
3.2.8 Синтез N-фосфорилированных 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей и их производных.....	188
Заключение.....	191
Список используемой литературы.....	192



Мука́тти́с Ба́риевич Га́зизов

заместитель заведующего кафедрой
органической химии КГТУ,
академик РАН, профессор



Рафаи́ль Асра́рович Хайру́ллин

доцент кафедры
органической химии КГТУ, к.х.н



Анаста́сия Ива́новна Але́хина

доцент кафедры
органической химии КГТУ, к.х.н



Анто́н Алексе́евич Баши́рцев

магистр кафедры
ТООНС КГТУ